VERSUCHE ZUR CHROMATOGRAPHISCHEN RACEMATTRENNUNG AN SYNTHETISCHEN POLYMEREN MIT OPTISCH AKTIVER KOMPONENTE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfgang Lamer
aus Oberschreiberhau

1970

VERSUCHE ZUR CHROMATOGRAPHISCHEN RACEMATTRENNUNG AN SYNTHETISCHEN POLYMEREN MIT OPTISCH AKTIVER KOMPONENTE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfgang Lamer
aus Oberschreiberhau

1. Gutachter: Prof. Dr. G.Manecke

2. Gutachter: Prof. Dr. W.Broser

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.1969

Tag der Promotion: 9. FEB. 1970

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Aufgabenstellung	5
Spezieller Teil	6
1. Versuche zur chromatographischen Racemattrennung an Polymeren aus Polystyrolsulfochlorid und optisch aktiven Aminen	7
1.1 Darstellung der optisch aktiven Polymeren	7
1.2 Durchführung der Versuche zur chromatographischen Racemattrennung	8
1.3 Versuche am Poly(styrol-sulfonyl-D-α-phenyl-äthylamin)-Harz	9
1.4 Versuche am Poly(styrol-sulfonyl-D-ephedrin)-Harz	10
2. Versuche zur chromatographischen Racemattrennung an Polymeren aus Polystyrolsulfochlorid und optisch aktiven Aminosäuren	11
2.1 Darstellung der optisch aktiven Polymeren	11
2.2 Versuche am Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz	14
2.3 Versuche am Poly(styrol-sulfonyl-D-α-amino-phenyl-essigsäure)-Harz	22
2.4 Versuche am Poly(styrol-sulfonyl-L-phenyl-alanin)-Harz	27
2.5 Auswertung und Vergleich der Versuchsergebnisse	32
3. Versuche zur chromatographischen Racemattrennung an Polymeren aus Polystyrolsulfochlorid und optisch aktiven Aminosäureestern	35
3.1 Darstellung der optisch aktiven Polymeren	36
3.2 Versuche am Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin-methylester)-Harz und am Poly(styrol-sulfonyl-L-alaninbenzylester)-Harz	37
3.3 Versuche am verseiften Poly(styrol-sulfonyl-L-alaninmethylester)-Harz	38
3.4 Versuche am verseiften Poly(styrol-sulfonyl-D-alaninmethylester)-Harz	49
3.5 Versuche am Polymeren aus partiell chlorsulfoniertem Polystyrol und L-Alaninmethylester	52

Seite

4. Versuche zur chromatographischen Racemattrennung an Polymeren aus chlormethyliertem Polystyrol und optisch aktiven Aminen 53

5. Versuche zur chromatographischen Racemattrennung an Polymeren aus chlormethyliertem Polystyrol und L-Alaninmethylester 55

6. Diskussion der Versuchsergebnisse 59

Experimenteller Teil 66

Zusammenfassung 75

Literaturverzeichnis 80

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. G.Manecke am Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin durchgeführt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. G.Manecke für sein ständiges Interesse, für viele wertvolle Anregungen und für die mir gewährte großzügige Unterstützung.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546513_0050

Einleitung

Für biochemische oder medizinische Zwecke werden häufig optisch aktive Verbindungen in hoher Reinheit benötigt. Bei der synthetischen Darstellung aber entstehen die beiden enantiomeren Formen in gleichen Mengen als Racemat, da die beiden Spiegelbildisomeren den gleichen Energieinhalt und die gleiche Elektronenstruktur besitzen. Weil die asymmetrische Synthese ohne Mithilfe einer anderen optisch aktiven Verbindung auf chemischem Wege nicht durchgeführt werden kann, ist die Trennung von Racematen in die optisch aktiven Antipoden für Wissenschaft und Technik ein außerordentlich wichtiges Problem.

Die praktisch bedeutsamen Methoden der Racematspaltung besitzen eine Reihe von Nachteilen. Die heute noch wichtigste Methode, die Umsetzung mit einem optisch aktiven Hilfsstoff zur Bildung von Diastereomeren, setzt das Vorhandensein funktioneller Gruppen sowohl beim Racemat als auch bei der Hilfssubstanz voraus. Die Diastereomeren sollen einfach darstellbar sein, in ihren Eigenschaften möglichst stark differieren und nach der Trennung leicht zerlegbar sein. Geeignete, optisch aktive Hilfsstoffe sind oft schwer zugänglich oder sehr teuer.
Die biochemische Racematspaltung beruht auf der hohen Spezifität von Enzymen gegenüber den Enantiomeren und ist nur bei bestimmten Verbindungen anwendbar.

Die Säulenchromatographie hat bei der Trennung ähnlicher Verbindungen sehr gute Ergebnisse geliefert. Hierbei werden die in einem Gemisch vorhandenen Verbindungen entweder durch Ionenaustausch oder aufgrund ihrer verschiedenen Adsorbier- oder Desorbierbarkeit getrennt.

Es lag daher nahe, Racemattrennungen mit Hilfe spezifischer Adsorbentien zu versuchen. Da diese unlöslich sein müssen, sind makromolekulare Stoffe besonders geeignet. Sind in einem Polymeren optisch aktive Zentren enthalten, so wäre es denkbar,

daß die Antipoden eines Racemates unterschiedlich stark adsorbiert werden. Im Idealfalle könnte man dann auf die mit einem solchen spezifischen Adsorptionsmittel gefüllte Säule das Racemat auftragen, mit Lösungsmittel eluieren und dann aus dem Eluat nacheinander die reinen, optisch aktiven Komponenten gewinnen. Ein solches Verfahren hätte gegenüber den klassischen Methoden große Vorteile:

a) Die oft sehr schwierigen und langwierigen Operationen zur Darstellung und Trennung der Diastereomeren entfallen.
b) Die zu trennenden Racemate werden sehr schonend behandelt.
c) Eine Verunreinigung durch optisch aktive Hilfsstoffe findet nicht statt.
d) Das optisch aktive Adsorbens kann immer wieder eingesetzt werden.

Die Idee, mit Hilfe von optisch aktiven Polymeren Racemate zu trennen, geht bis auf R.WILLSTÄTTER[1] zurück. Bereits 1904 ließ er auf Wolle Racematlösungen einwirken, konnte aber keine bevorzugte Adsorption eines Antipoden beobachten.

Auch andere Autoren untersuchten leicht zugängliche Naturstoffe auf ihre Eignung als spezifische Adsorbentien. Neben Wolle und Seide boten sich vor allem die Kohlenhydrate, wie Zucker, Cellulose und Stärke an [2-29].
Stärke ist das bisher am häufigsten und erfolgreichsten eingesetzte natürliche Polymere [19-29]. Röntgenographische und andere Untersuchungen deuten darauf hin, daß die Racemattrennung an Stärke durch Einschlußverbindungen bewirkt wird [19-25]. Sie ist daher nur zur Spaltung bestimmter Racemate befähigt. Ein weiterer Nachteil der Stärke ist ihre leichte Hydrolysierbarkeit, die z.B. eine Elution mit starken Säuren oder Basen ausschließt.
Geeigneter müßten synthetische Polymere sein, da man diese den jeweiligen Bedingungen anpassen kann. Verschiedentlich wurde daher versucht, optisch aktive Hochpolymere zu synthetisieren, um damit Racemattrennungen durchzuführen.

1952 veröffentlichten als erste J.F.BUNNET und J.L.MARKS[30] Versuche zur Racemattrennung an synthetischen Polymeren. Sie kondensierten optisch aktive Säuren mit Formaldehyd und Phenol und versuchten daran racemische Amine zu trennen. Ein Trenneffekt konnte in keinem Fall beobachtet werden.

N.GRUBHOFER und L.SCHLEITH[31,32] berichteten 1954 über eine partielle Trennung an einem chininhaltigen Acrylsäureharz. Beim Eluieren von Mandelsäure mit Chloroform erhielten sie ein linksdrehendes Eluat.

K.H.KÖNIG[33] setzte ein Copolymerisat aus Styrol und Maleinsäureanhydrid mit Thionylchlorid um, veresterte dann das entstandene Säurechlorid mit Glucose und konnte an diesem Polymeren DL-Ephedrin sowie DL-α-Phenyl-äthylamin partiell trennen.

D.BRAUN[19] versuchte vergeblich an durch Umsetzung von Poly-p-lithiumstyrol mit Campher, Camphersulfonsäure und Nicotin erhaltenen optisch aktiven Polymeren Racemate zu trennen.

S.TSUBOYAMA und M.YANAGITA[34] sowie H.SUMITA und R.ODA[35] gingen von chlormethyliertem Polystyrol aus, setzten es mit D-α-Phenyl-äthylamin bzw. Brucin um und versuchten daran die Trennung von DL-Mandelsäure.

G.LOSSE und Mitarbeiter[36] kondensierten L-Tyrosin und Formaldehyd mit Chromotropsäure, Resorcin oder m-Toluidin; an diesen Harzen konnte der L-Antipode einiger Aminosäuren angereichert werden.

C.W.ROBERTS und D.H.HAIGH[37] setzten Polychlormethylstyrol mit Dimethylsulfid zum Sulfoniumsalz um und erhielten aus diesem mit L-Cystein Poly(vinylbenzyl-L-cystein). Der D-Antipode des Methionins ließ sich an dem Polymeren anreichern, die Aktivierung verlief aber unregelmäßig.

J.A.LOTT und W.RIEMANN[38] gelang in geringem Maße eine partielle Trennung der DL-Mandelsäure an einem L(-)-N,N-Dimethyl-α-phenyläthylamin enthaltenden Polymeren.

V.V.KORSHAK und Mitarbeiter[39] erhielten durch Umsetzung von Polychlormethylstyrol mit L-Leucinamid und anschließendes

Verseifen einen optisch aktiven Ionenaustauscher, an dem eine partielle Trennung von DL-Mandelsäure erreicht wurde. Der (+)-Antipode trat im Eluat im Überschuß auf.

T.S.STEVENS und J.A.LOTT[40] erreichten kürzlich eine maximal 5,7 %ige Aktivierung von Mandelsäure an einem L-α-Phenyl-äthylamin enthaltenden Harz, das eine makroporöse Struktur besaß.

L.HORNER und W.D.BALZER[41] quartärisierten chlormethyliertes Polystyrol mit (+)-Methyl-n-propyl-phenyl-phosphin und versuchten daran Mandelsäure, Atrolactinsäure und Traubensäure zu spalten, jedoch ohne Erfolg.

E.GIL-AV und Mitarbeiter[42] berichteten über gaschromatographische Racemattrennungen mit Hilfe einer optisch aktiven stationären Phase in 70-100 m langen Kapillarsäulen.

Ein für chromatographische Racemattrennungen eingesetztes optisch aktives Polymeres muß folgende Voraussetzungen erfüllen:

a) Es muß so stabil sein, daß bei der Chromatographie keine optisch aktive Substanz abgespalten wird.
b) Es muß sich vor seinem Einsatz gut reinigen lassen. Die polaren Gruppen im Polymeren binden bei dessen Darstellung optisch aktives Material. Dieses läßt sich oft nur schwer vollständig entfernen. Auch wenn nur spurenweise optisch aktive Verbindungen abgegeben werden, kann sich dies durch chromatographische Anreicherung deutlich bemerkbar machen und zu Fehlschlüssen führen.

Von einer eindeutigen chromatographischen Racemattrennung kann man daher nur sprechen, wenn im Eluat äquivalente Mengen der beiden im eingesetzten Racemat vorhandenen Antipoden auftreten.

Die in den vorstehend beschriebenen Untersuchungen eingesetzten Polymeren erfüllen jedoch diese Anforderungen nur zum Teil. Bei den meisten Versuchen wurden nur positive oder negative Drehungen im Eluat gemessen und daraus auf die Anreicherung eines Antipoden geschlossen.

Aufgabenstellung

Die Ergebnisse der bisher mit optisch aktiven Polymeren durchgeführten Versuche zeigen, daß das Problem der stereoselektiven Adsorption komplizierter ist als man anfangs annahm. Über die stereoselektive Adsorption von Enantiomeren an optisch aktiven Polymeren liegt erst wenig Material vor, und es existiert noch keine allgemein gültige Theorie. Es ist noch unklar, warum bestimmte Polymere eine Trennwirkung für bestimmte Enantiomere zeigen, andere aber nicht.
Systematische Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Konstitution des Adsorbenten und spezifischer Adsorption wurden bisher nur an natürlichen, optisch aktiven Polymeren durchgeführt[12,18,22].

Ziel der vorliegenen Arbeit war es, synthetische, optisch aktive Polymere herzustellen und an ihnen die chromatographische Trennung von Racematen zu versuchen.
Um hierbei neue Erkenntnisse über Voraussetzungen für die chromatographische Trennbarkeit von Racematen zu gewinnen, lag es nahe, folgende Probleme zu untersuchen:

a) Welche Substituenten müssen sich am asymmetrischen C-Atom eines Racemates befinden, damit es chromatographisch an einem bestimmten optisch aktiven Polymeren trennbar ist?

b) Wie muß das Asymmetriezentrum im Polymeren aufgebaut sein, damit es eine stereoselektive Trennfähigkeit für bestimmte Racemate hat?

c) Hat die in den hier untersuchten optisch aktiven Polymeren zwischen optisch aktivem Zentrum und dem Trägerpolymeren liegende Brücke Einfluß auf die Trennwirkung?

d) Hat das zur Elution des Racemates eingesetzte Lösungsmittel einen Einfluß auf die Trennwirkung?

Spezieller Teil

Optisch aktive Hochpolymere kann man nach R.C.SCHULZ[43,44] prinzipiell nach folgenden Verfahren herstellen:

a) Herstellung von optisch aktiven Monomeren und deren nachfolgende Überführung in Hochpolymere mit Hilfe bekannter Polyreaktionen (Polymerisation, Polyaddition oder Polykondensation).
b) Polymerisation von geeignet gebauten Monomeren, die als solche keine asymmetrischen Zentren enthalten, aber beim stereoregulierten Einbau in die Molekülkette asymmetrisch werden und dadurch optisch aktive Grundbausteine bilden.
c) Die bevorzugte Polymerisation des einen Antipoden aus einem racemischen Monomerengemisch mit Hilfe stereoselektiver Katalysatoren.
d) Umsetzung eines optisch inaktiven Polymeren mit einer niedermolekularen optisch aktiven Verbindung.

Da mehrere reaktionsfähige Polymere leicht zugänglich sind, ist das letzte Verfahren besonders variabel. Daher wurden die in dieser Arbeit zur chromatographischen Racemattrennung eingesetzten optisch aktiven Polymeren ausschließlich nach Verfahren d) hergestellt.

Für die an den Polymeren geplante chromatographische Trennung von Racematen in die optischen Antipoden wählte man zunächst eine saure, eine basische und eine amphotere Verbindung. Folgende Überlegungen führten dazu, DL-Mandelsäure, DL-α-Phenyl-äthylamin und DL-α-Amino-phenylessigsäure einzusetzen:

a) Sie besitzen hohe spezifische Drehungen, daher können auch kleine Trenneffekte nachgewiesen werden.
b) Als aromatische Verbindungen absorbieren sie UV-Licht und können daher mit Hilfe eines Spektralphotometers schnell und genau quantitativ bestimmt werden.
c) Mandelsäure besitzt am asymmetrischen C-Atom chromatographisch wirksame und zur Wasserstoffbrückenbildung befähigte Carboxyl- und Hydroxylgruppen, α-Amino-phenylessigsäure Carboxyl- und Aminogruppen, α-Phenyl-äthylamin nur die

Aminogruppen. Eventuelle Unterschiede in der Aktivierbarkeit würden Erkenntnisse über Voraussetzungen für die chromatographische Racemattrennung bringen.

1. Versuche zur chromatographischen Racemattrennung an Polymeren aus Polystyrolsulfochlorid und optisch aktiven Aminen

1.1 Darstellung der optisch aktiven Polymeren

Als reaktionsfähiges Polymeres wurde zunächst chlorsulfoniertes Polystyrol[45,46] eingesetzt. Es ließ sich mit primären oder sekundären, optisch aktiven Aminen zu optisch aktiven Hochpolymeren umsetzen.
Das Polystyrolgerüst und die optisch aktive Komponente wurden hierbei über eine Sulfonamidbrücke verbunden. Da die schwere Hydrolysierbarkeit der Arylsulfonamide bekannt ist, konnte man auch bei den Polymeren eine ausreichende chemische Stabilität erwarten.

Ausgangsmaterial war mit 2 % DVB vernetztes Polystyrol. Eingesetzt wurde ein Perlpolymerisat mit einer Korngröße von 200-400 mesh (0,04-0,08 mm). Aufgrund seiner Unlöslichkeit konnten die bei niedermolekularen Verbindungen üblichen Reinigungsmethoden nicht benutzt werden. Vor der Verwendung wurde es mit Benzol, Aceton, Dioxan, Methanol und Wasser je 1 Tag extrahiert und dann bei 80°C im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Durch anschließende Chlorsulfonierung mit $ClSO_3H$ bei Raumtemperatur wurde das Polymere aktiviert. Das Reaktionsprodukt enthielt pro Gramm 4,4 mÄqu. aktives Chlor. Hieraus ergab sich ein Chlorsulfonierungsgrad von 0,90 ($-SO_2Cl$ Gruppen pro Styrolkern). Durch eine nochmalige Behandlung des Polystyrolsulfochlorids mit Chlorsulfonsäure konnte der Chlorgehalt nicht erhöht werden.
Vor der Umsetzung mit den Aminen wurde das Polystyrolsulfochlorid unter Feuchtigkeitsausschluß in trockenem Dioxan

bei 5°C vorgequollen. Zur Suspension gab man eine Lösung des Amins in Dioxan, rührte dann 16 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend noch 1 Stunde bei 80°C.
Die Reinigung der unlöslichen Reaktionsprodukte erfolgte durch Waschen mit 1 n HCl, Wasser, Extraktion mit Dioxan, Benzol und Aceton sowie Waschen mit Wasser bei 50°C in einer temperierbaren Säule.
Stickstoffanalysen ergaben, daß das ursprünglich im polymeren Sulfochlorid vorhandene Chlor praktisch quantitativ durch die Amine ersetzt wurde.

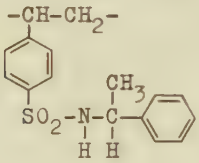
1.2 Durchführung der Versuche zur chromatographischen Racemattrennung

Die Versuche zur chromatographischen Racemattrennung wurden in temperierbaren Säulen (Durchmesser 10-16 mm, Länge 300-1200 mm) bei 25°C durchgeführt. Vor dem Beschicken der Säule wurde das Adsorbens 2 Tage in dem jeweilig benutzten Elutionsmittel vorgequollen. Um Gasblasen in der Säulenpackung zu vermeiden, erwies es sich als günstig, das Polymere bei 35°C mit dem vorher entgasten Elutionsmittel in die Säule zu schlämmen.

Bei den Trennversuchen wurden in den meisten Fällen 100-150 mg Racemat in Lösung auf die Säulenpackung aufgetragen und dann das Elutionsmittel mit einer Präzisionspumpe (Miniflow, LKB) durch die Säule gepumpt.
Die Bestimmung der Gesamtkonzentration in den einzelnen Fraktionen erfolgte durch UV-Absorptionsmessung (Beckman-Spektralphotometer DB). Die optische Aktivität wurde aufgrund der höheren Meßgenauigkeit im UV bei 313 nm (Perkin-Elmer-Polarimeter PE 141) ermittelt.
Der Grad der erreichten Auftrennung in die Antipoden wurde als % optische Reinheit angegeben. Unter optischer Reinheit[47] einer durch partielle Racematspaltung gewonnenen optisch aktiven Verbindung versteht man den Überschuß des einen Enantiomeren, ausgedrückt in Prozent der Gesamtmenge von L- und D-Form.

1.3 Versuche am Poly(styrol-sulfonyl-D-α-phenyläthyl-amin)-Harz

Als optisch aktive Komponente wurde zuerst D(-)-α-Phenyl-äthylamin in das Polymere eingeführt. Das optisch aktive Amin wurde durch Racematspaltung von DL-α-Phenyl-äthyl-amin mit Weinsäure nach W.THEILACKER und H.G.WINKLER[53] gewonnen.
Die Umsetzung mit dem Polystyrolsulfochlorid zum



Poly(styrol-sulfonyl-D-α-phenyl-äthylamin) = I

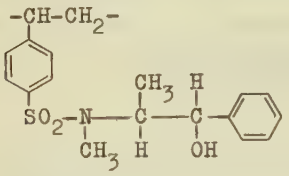
enthaltenden Polymeren verlief praktisch quantitativ (ber. 4,64 % N, gef. 4,70 % N; s.Kapitel 1.1).

Das gereinigte Polymere wurde in eine Trennsäule 400 x 10 mm gefüllt und daran versucht, DL-Mandelsäure chromatographisch in die Antipoden zu trennen. Bei der Elution von 150 mg DL-Mandelsäure mit Wasser (Durchlaufgeschwindigkeit 6 ml/h, Fraktionsvolumina 1,5 ml) traten zuerst negativ und dann positiv drehende Fraktionen auf; die Drehwerte waren jedoch so klein, daß sie nur im UV deutlich meßbar waren und die maximal erreichte optische Reinheit 0,2 % nicht überstieg.

Die Elution von DL-Mandelsäure mit Dioxan, von DL-α-Phenyl-äthylamin und DL-α-Amino-phenylessigsäure mit 1 n HCl, 0,1 n KOH/1 n KCl oder 1 n KCl führte nur zu schwach negativ drehenden Fraktionen. Da im Eluat keine positive Drehung auftrat, die eingesetzten Racemate aber quantitativ zurückgewonnen wurden, ist anzunehmen, daß die im Eluat festgestellte optische Aktivität hier aus dem Polymeren vom D(-)-α-Phenyl-äthylamin stammt. Das D-α-Phenyl-äthylamin-Harz war bei der Reinigung geschrumpft. Hierbei wurde naturgemäß die Diffusionsgeschwindigkeit in den Harzkörnern herabgesetzt und eingeschlossene, optisch aktive Substanz konnte trotz intensiver Reinigung nur schwer vollständig entfernt werden.

1.4 Versuche am Poly(styrol-sulfonyl-D-ephedrin)-Harz

Als weiteres optisch aktives Amin wurde D(-)-Ephedrin ausgewählt; es enthält an einem asymmetrischen C-Atom eine chromatographisch wirksame OH-Gruppe und ist dadurch gegenüber D-α-Phenyl-äthylamin möglicherweise als optisch aktive Komponente im Polymeren geeigneter.
Die Umsetzung mit dem Polystyrolsulfochlorid zum



Poly(styrol-sulfonyl-D-ephedrin) = II

enthaltenden Polymeren wurde in Dioxan ausgeführt und das Produkt anschließend sorgfältig gereinigt (s.Kapitel 1.1). Es besaß einen Stickstoffgehalt von 4,23 % (ber.4,10 %).

Versuche zur Trennung von DL-Mandelsäure (150-160 mg, Elutionsmittel Wasser) an dem D-Ephedrin-Harz (Säule 400 x 10 mm) ergaben nur eine geringe Auftrennung von maximal 0,8 %, sie war aber deutlich größer als die am D-α-Phenyl-äthylamin-Harz erreichte.

Während bei der Elution von DL-Mandelsäure mit Wasser zuerst negativ und dann positiv drehendes Eluat erhalten wurde, traten beim Chromatographieren von DL-α-Phenyl-äthylamin und von DL-α-Amino-phenylessigsäure mit 1 n HCl oder 0,1 n KOH/1 n KCl nur negativ drehende Fraktionen auf.
Alle chromatographierten Verbindungen ließen sich quantitativ wiedergewinnen. Bei den Fällen, in denen nur negativ drehende Fraktionen erhalten wurden, scheint das Polymere optisch aktives Material abgegeben zu haben.

2. Versuche zur chromatographischen Racemattrennung an Polymeren aus Polystyrolsulfochlorid und optisch aktiven Aminosäuren

Die etwas bessere Trennwirkung des D-Ephedrin-Harzes im Vergleich zum D-α-Phenyläthylamin-Harz ließ es aussichtsreich erscheinen, andere chromatographisch wirksame Gruppen in Polymere einzuführen. Es lag nahe, zunächst verschiedene optisch aktive Aminosäuren einzusetzen.
Hierfür sprachen folgende Gründe:

a) Es sind mehrere optisch aktive Aminosäuren leicht zugänglich, die sich durch am asymmetrischen C-Atom sitzende Substituenten unterscheiden.

b) Direkt am asymmetrischen C-Atom sitzt eine polare, zum Ionenaustausch oder zur chromatographischen Adsorption befähigte Carboxylgruppe. Blockiert man diese funktionelle Gruppe, z.B. durch Veresterung, kann man Aussagen über den Einfluß einer freien Carboxylgruppe auf den Trenneffekt eines optisch aktiven Polymeren machen.

c) Das asymmetrische C-Atom der Aminosäuren und das Trägerpolymere werden direkt über eine "sperrige" Sulfonamidbrücke verbunden. Eine starre Bindung zwischen Träger und optisch aktivem Zentrum könnte ein stereoselektives Adsorptionsvermögen begünstigen.

2.1 Darstellung der optisch aktiven Polymeren

Die Umsetzung des Polystyrolsulfochlorids (vgl. Kapitel 1.1) mit den Aminosäuren wurde in einem Dioxan/Wasser-Gemisch mit einem dreifachen Überschuß an Aminosäuren ausgeführt.
Ein Zusatz von Triäthylamin diente als Säureacceptor. Vor der Umsetzung wurde das Polystyrolsulfochlorid in trockenem Dioxan bei 5°C vorgequollen und zur Suspension langsam ein Gemisch aus der Aminosäure, Triäthylamin und Dioxan/Wasser (2:1) gegeben. Es wurde dann unter Rühren solange auf 40° erwärmt, bis sich die optische Drehung von aus der Reaktionsmischung

entnommenen Flüssigkeitsproben nicht mehr änderte. Dann wurde langsam 2 n NaOH hinzugetropft und noch 1 Stunde gerührt. Anschließend erfolgte die Reinigung des unlöslichen Reaktionsproduktes durch gründliches Waschen mit 1 n HCl und Wasser in einer Säule, Extraktion mit Dioxan, Benzol und Aceton sowie Waschen mit Wasser in einer temperierbaren Säule bei 50°C.

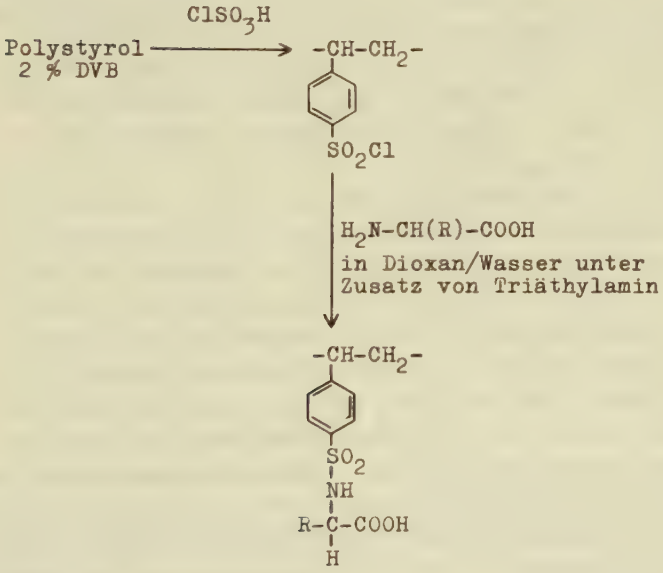
Die durch direkte Umsetzung von Aminosäuren mit Polystyrolsulfochlorid hergestellten optisch aktiven Polymeren sind aus dem Reaktionsschema auf Seite 13 ersichtlich.
Da bei der Reaktion als neues Element Stickstoff in die Polymeren eingeführt wurde, konnte der analytisch gefundene Stickstoffgehalt zur Ermittlung des Umsetzungsgrades herangezogen werden:

Polymeres (K^+-Form)	N gef. %	N-Gehalt in % berechnet für Umsatz von 100 Mol%	60 Mol%	50 Mol%	Umsatz
III	3,07	4,55	3,01	2,57	61 Mol%
IV	2,26	3,79	2,65	2,31	49 Mol%
V	2,70	3,65	2,58	2,26	62 Mol%

Der nicht durch Aminosäuren substituierte Teil der Chlorsulfonylgruppen ging in Sulfonsäuregruppen über.

Reaktionsschema: Herstellung optisch aktiver Polymerer aus mit 2 % DVB vernetztem Polystyrol und optisch aktiven Aminosäuren

(Das Reaktionsschema berücksichtigt nicht die stöchiometrische Zusammensetzung und die Vernetzung der Polymeren)



R = $-CH_3$ Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz = III

R = Poly(styrol-sulfonyl-D-α-amino-phenylessigsäure)-Harz = IV

R = $-CH_2-$ Poly(styrol-sulfonyl-L-phenyl-alanin)-Harz = V

2.2 Versuche am Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz

Zuerst wurde überprüft, ob über eine Sulfonamidbrücke an das Trägerpolymere gebundene optisch aktive Aminosäuren überhaupt stereoselektiv adsorbieren.
Das L-Alanin enthaltende Polymere III (s. Reaktionsschema Seite 13) wurde in der COOH-Form eingesetzt, 1 ml 11 %ige Mandelsäurelösung (fast gesättigt) auf die Säulenpackung gegeben und mit Wasser eluiert. Als Durchlaufgeschwindigkeit wählte man 3 ml pro Stunde, da sich in vorhergehenden orientierenden Versuchen mit Durchlaufgeschwindigkeiten von 3, 6, 12 und 25 ml pro Stunde die kleinste Geschwindigkeit als vorteilhaft erwiesen hatte.
Das Ergebnis des Versuches war, daß zuerst der D(-)-Antipode im Eluat angereichert wurde und danach der L(+)-Antipode. Die ersten Fraktionen nach dem Durchbruch besaßen eine optische Reinheit von 26,0, 18,6 und 11,0 %. Wie Abb. 1 zeigt, stieg die zuerst gemessene negative Drehung bis zu einem Maximum an, nahm dann ab und wurde schließlich positiv. Der L(+)-Antipode trat nach den Fraktionen mit den höchsten Mandelsäurekonzentrationen in zunehmendem Maße im Eluat im Überschuß auf, wobei mit abnehmender Mandelsäurekonzentration die optische Reinheit im Eluat wieder größer wurde.
Da man beide Antipoden in äquivalenten Mengen erhielt, war damit das stereoselektive Adsorptionsvermögen des über eine Sulfonamidbrücke an Polystyrol gebundenen L-Alanins bewiesen. Nach erfolgter Elution der Mandelsäure konnte das Polymere ohne besonders durchzuführende Regeneration sofort wieder verwendet werden. Auch nach mehreren Durchläufen nahm die Trennfähigkeit nicht ab.
Ein weiterer Versuch, in dem DL-Mandelsäure mit 1 n Salzsäure eluiert wurde, brachte gegenüber der Elution mit Wasser einen etwas verringerten Trenneffekt (s. Seite 33). Möglicherweise liegt dies an der geringeren Quellung des Polymeren in 1 n HCl als in Wasser.

Abb. 1:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von 110 mg (0,72 mmol) DL-Mandelsäure am Poly(styrolsulfonyl-L-alanin)-Harz (III)

Säule 400 x 10 mm
Elution mit Wasser 3 ml/h
Fraktionsvolumina 1,5 ml

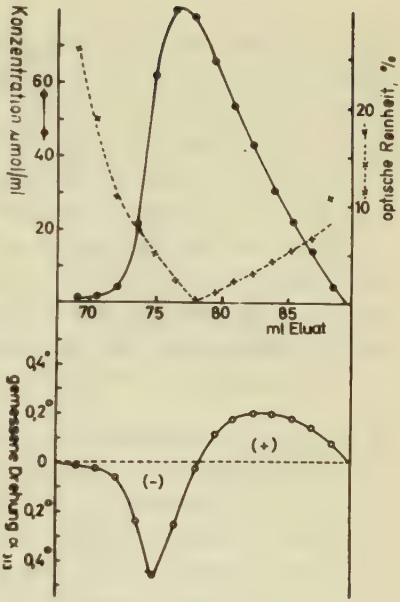


Tabelle 1:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 1

Nr.	m	α_{313}	%
46	0,5	-0,013	26,0
47	0,8	-0,023	18,6
48	4,3	-0,069	11,0
49	21,0	-0,244	8,0
50	61,2	-0,459	5,2
51	79,0	-0,253	2,2
52	78,0	-0,024	0,2
53	65,2	+0,113	1,2
54	53,3	+0,174	2,3
55	42,8	+0,196	3,2
56	30,3	+0,193	4,4
57	22,1	+0,175	5,5
58	14,3	+0,137	6,7
59	4,4	+0,069	10,9

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole

Nr. = Nummer der Fraktion nach Beginn der Elution

m = Gesamtkonzentration (L- u. D-Form) der eingesetzten Verbindung im Eluat in 10^{-3} mmol/ml

α_{313} = bei 313 nm gemessene Drehung im Eluat

% = % optische Reinheit im Eluat (optische Reinheit = Überschuß des einen Enantiomeren, ausgedrückt in Prozent der Gesamtkonzentration von L- und D-Form)

Die Versuche zeigten, daß zwischen den Antipoden der Mandelsäure und dem optisch aktiven Polymeren besondere Wechselwirkungskräfte auftreten.
Das in der COOH-Form eingesetzte L-Alanin-Harz III ist selektiv für den L(+)-Antipoden der Mandelsäure (Elutionsmittel Wasser), d.h. dieser wird stärker adsorbiert als der D(-)-Antipode. Da das untersuchte Racemat nur saure und keine basischen Gruppen enthält, scheidet Salzbildung am Polymeren aus. Der Trenneffekt scheint durch bevorzugte Assoziation des L(+)-Antipoden der Mandelsäure mit strukturellen Bestandteilen des optisch aktiven Polymeren bewirkt zu werden.

Es war nun interessant zu untersuchen, welchen Einfluß auf die Selektivität die Überführung der sauren Gruppen im Polymeren wie im Racemat in die Salzform hat.
Zu diesem Zweck wurde der Austauscher 24 Stunden in einer Säule mit einem Gemisch aus 0,1 n KOH und 1 n KCl gewaschen. Auf die so vorbereitete Säule wurden dann 110 mg DL-Mandelsäure (K-Salz) aufgetragen und mit 0,1 n KOH/1 n KCl eluiert.
Die Ergebnisse des Versuchs sind in Abb. 2 dargestellt. Der Durchbruch der Mandelsäure erfolgte rascher als bei der Elution mit Wasser. Die Auftrennung war wesentlich geringer als in den vorhergehenden Versuchen am Polymeren III.
So betrug die maximale optische Reinheit nur 3,6 %.

Es lag nahe, auch basische Racemate einzusetzen, um den Einfluß der Salzbildung auf die Trennung zu untersuchen.
Zunächst wurden 200 mg DL-α-Phenyl-äthylaminhydrochlorid in wenig Wasser gelöst, auf das optisch aktive Polymere III aufgetragen und mit Wasser eluiert. Das in der sauren Form eingesetzte Polymere (Säule 400 x 10 mm; Durchflußgeschwindigkeit 6 ml/h) hielt das Amin zurück. Die vor der Elution als Hydrochlorid des Racemates gebundene Salzsäure trat dagegen im Eluat auf. Nachdem 3 l Wasser durch die Säule gelaufen waren und kein Phenyläthylamin im Eluat nachweisbar war, wurde mit 1 n Salzsäure gewaschen. Durch Salzsäure ließ

Abb. 2:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von 110 mg (0,72 mmol) DL-Mandelsäure (K-Salz) am Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz (III)

Säule 400 x 10 mm
Elution mit 0,1 n KOH/1 n KCl
3 ml/h
Fraktionsvolumina 0,75 ml

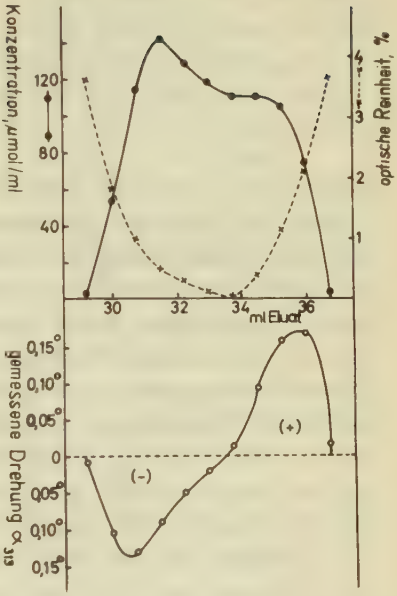


Tabelle 2:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 2

Nr.	m	α_{313}	%
39	1,4	-0,006	3,66
40	53,2	-0,104	1,78
41	114,0	-0,132	1,03
42	141,0	-0,086	0,55
43	129,2	-0,048	0,34
44	119,4	-0,020	0,15
45	111,6	+0,014	0,08
46	111,6	+0,070	0,41
47	105,4	+0,158	0,98
48	73,8	+0,170	2,09
49	3,0	+0,016	4,8

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

sich das Amin quantitativ eluieren, optische Aktivität konnte aber im Eluat nicht festgestellt werden.
In einem anderen Versuch wurde das Amin mit 0,1 n KOH/ 1 n KCl eluiert. Auch hierbei war keine Trennwirkung zu beobachten.

Als weiteres Racemat wurde DL-α-Amino-phenylessigsäure eingesetzt. Hierbei ging man von der Überlegung aus, daß dieses Racemat neben der Aminogruppe noch die chromatographisch wirksame Carboxylgruppe am asymmetrischen C-Atom enthält und deshalb möglicherweise eine besonders gute chromatographische Trennbarkeit erwartet werden könnte. Die DL-α-Amino-phenylessigsäure ließ sich mit 1 n HCl eluieren, wobei eine partielle Racemattrennung erreicht wurde. Abb. 3 zeigt den Verlauf der Konzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat. Wie bei der Elution von DL-Mandelsäure trat zuerst der D(-)-Antipode im Überschuß auf, danach der L(+)-Antipode. Die optische Reinheit der ersten Fraktionen nach dem Durchbruch betrug 72,0, 25,2 und 19,5 %. Die Auftrennung war besser als bei der Mandelsäure, beachtliche optische Aktivitäten wurden aber auch hier nur am Anfang und am Ende der Elutionskurve gemessen.

Ein überraschendes Ergebnis wurde bei der Elution von DL-α-Amino-phenylessigsäure mit 0,1 n KOH/1 n KCl erhalten. Abb. 4 zeigt, daß hierbei, im Gegensatz zur Elution mit 1 n HCl, zuerst der L(+)-Antipode und danach der D(-)-Antipode im Eluat im Überschuß auftraten. Die Selektivität des Polymeren kehrte sich also im Vergleich zur Elution mit 1 n HCl um. Der Durchbruch erfolgte rascher als beim Eluieren mit Salzsäure. Der Trenneffekt war, wie bei der Mandelsäure, wesentlich verringert. Die maximale Aktivierung betrug nur 1,8 %, beide Antipoden wurden aber auch hier in äquivalenten Mengen angereichert.

Abb. 3:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von 110 mg (0,73 mmol) DL-α-Amino-phenylessigsäure am Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz (III)

Säule 400 x 10 mm
Elution mit 1n HCl 6 ml/h
Fraktionsvolumina 1,5 ml

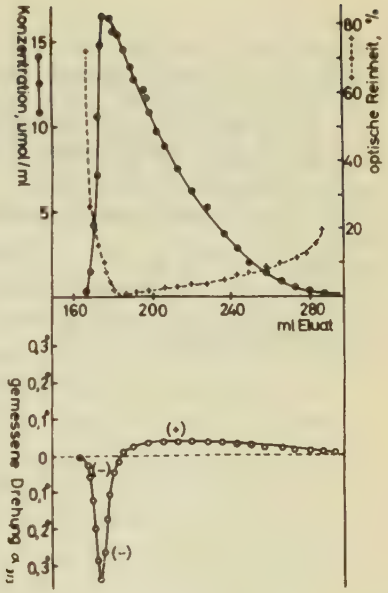


Tabelle 3:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 3

Nr.	m	α_{313}	%	Nr.	m	α_{313}	%
111	0,3	-0,028	72,0	141/142	7,6	+0,036	3,1
112	1,5	-0,058	25,2	143/144	7,0	+0,033	3,1
113	4,2	-0,124	19,5	145/148	6,2	+0,036	3,8
114	7,1	-0,198	18,4	149/152	5,3	+0,032	4,0
115	10,6	-0,287	17,9	153/156	4,3	+0,033	5,1
116	14,8	-0,339	15,1	157/158	3,8	+0,029	5,1
117	16,5	-0,254	10,2	159/160	3,4	+0,027	5,3
118	16,4	-0,174	7,0	161/162	2,9	+0,026	5,9
119	16,3	-0,107	4,3	163/164	2,6	+0,025	6,3
120	15,5	-0,047	2,0	165/166	2,3	+0,024	6,8
121/122	15,3	-0,015	0,7	167/168	1,9	+0,022	7,6
123/124	14,4	+0,009	0,4	169/170	1,7	+0,020	8,0
125/126	13,6	+0,019	0,9	171/172	1,4	+0,018	8,6
127/128	12,6	+0,026	1,4	173/174	1,1	+0,015	9,1
129/130	12,2	+0,030	1,6	175/176	0,9	+0,013	9,7
131/132	11,8	+0,033	1,8	177/178	0,7	+0,012	10,9
133/134	10,9	+0,035	2,1	179/182	0,5	+0,010	12,4
135/136	9,7	+0,036	2,5	183/186	0,3	+0,007	13,7
137/138	8,9	+0,036	2,7	187/190	0,2	+0,005	16,1
139/140	8,3	+0,036	2,9	191/194	0,1	+0,004	21,0
				195/198	0,1	+0,003	30,0

Abb. 4:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von 100 mg (0,66 mmol) DL-α-Amino-phenylessigsäure am Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz (III)

Säule 400 x 10 mm
Elution mit 0,1 n KOH/1 n KCl
3 ml/h
Fraktionsvolumina 1,5 ml

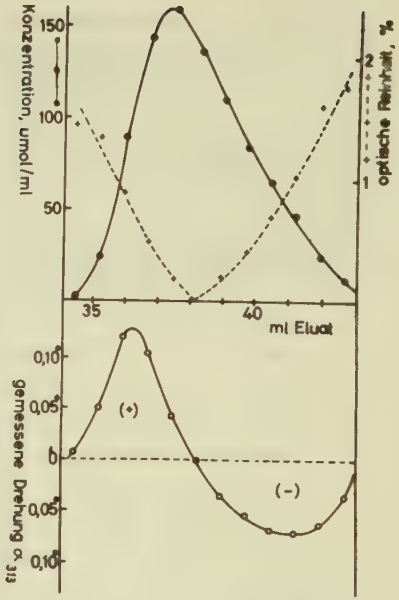


Tabelle 4:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 4

Nr.	m	α_{313}	%
46	2,8	+0,006	1,43
47	24,6	+0,050	1,34
48	89,2	+0,120	0,89
49	143,1	+0,104	0,48
50	159,0	+0,044	0,18
51	135,1	-0,002	0,02
52	111,2	-0,034	0,20
53	86,1	-0,054	0,41
54	67,6	-0,070	0,69
55	46,3	-0,072	1,03
56	26,5	-0,064	1,60
57	13,6	-0,036	1,75

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

Die vorangegangenen Versuche, in denen mit Wasser, Säuren oder Basen eluiert wurde, zeigten den wesentlichen Einfluß des Elutionsmittels. Es lag daher nahe, auch Neutralsalzlösungen auf ihre Eignung als Elutionsmittel zu untersuchen.
Das mit 1 n HCl behandelte Polymere III wurde zunächst mit Wasser in der Säule neutral gewaschen, dann DL-Mandelsäure oder DL-α-Amino-phenylessigsäure aufgetragen und mit 1 n KCl-Lösung eluiert. Die optische Reinheit in den drei ersten Fraktionen nach dem Durchbruch betrug 3,9, 2,0, 2,8 % bzw. 6,1, 3,9 und 2,8 %. Die Auftrennung war also wesentlich geringer als bei der Elution mit Wasser (Abb. 1) oder Salzsäure (Abb. 3). Die eingesetzten Verbindungen ließen sich durch die KCl-Lösung nur langsam von der Säule verdrängen. Eluierte man DL-Mandelsäure (K-Salz) oder DL-α-Amino-phenylessigsäure (K-Salz) mit 1 n KCl-Lösung über den vorher mit K^+-Ionen beladenen Austauscher, so erfolgte die Elution rascher als im vorangegangenen Versuch. Ein merklicher Trenneffekt trat hierbei nicht auf.

Um zu beweisen, daß lediglich das optisch aktive Zentrum für die stereoselektive Auftrennung verantwortlich ist, wurde DL-Alanin mit Polystyrolsulfochlorid umgesetzt.
Ein "racemisches Harz" dürfte keine Trennfähigkeit für Racemate besitzen.
Das Poly(styrol-sulfonyl-DL-alanin)-Harz wurde unter den gleichen Versuchsbedingungen hergestellt und eingesetzt wie die optisch aktiven Polymeren III, IV und V.
Erwartungsgemäß erhielt man beim Chromatographieren von DL-Mandelsäure, DL-α-Amino-phenylessigsäure oder DL-α-Phenyläthylamin kein optisch aktives Eluat.

2.3 Versuche am Poly(styrol-sulfonyl-D-α-amino-phenylessigsäure)-Harz

Im untersuchten L-Alanin enthaltenden Polymeren III ist an das asymmetrische C-Atom eine Methylgruppe gebunden. Es war nun interessant zu untersuchen, ob beim Ersatz der Methylgruppe durch den sperrigen Phenylrest eine Änderung der selektiven Eigenschaften des Polymeren bewirkt wird. Durch seine Größe könnte der Phenylrest das Asymmetriezentrum abschirmen, was eine Verschlechterung des Trenneffektes hervorrufen würde. Andererseits kann der Phenylrest eine verstärkte Asymmetrie des Zentrums bewirken und gegenüber aromatischen Verbindungen adsorptiv wirksam sein.

Zur Klärung dieses Problems wurde daher D-α-Amino-phenylessigsäure mit Polystyrolsulfochlorid zum Polymeren IV umgesetzt (s. Reaktionsschema Seite 13). Der Einsatz einer D-Aminosäure als Asymmetriezentrum ließ gegenüber den am L-Alanin enthaltenden Polymeren III gefundenen Ergebnissen eine Umkehr der Antipodenfolge bei der Elution erwarten.

Das Polymere IV wurde unter den gleichen Versuchsbedingungen wie das L-Alanin enthaltende Polymere III eingesetzt. An dem in der H-Form vorliegenden Polymeren IV ließ sich DL-Mandelsäure (Abb. 5) und DL-α-Amino-phenylessigsäure (Abb. 6) partiell auftrennen. Die optische Reinheit in den Fraktionen nach dem Durchbruch betrug 9, 6 und 4 % bzw. 57, 13 und 10 %. Wie erwartet, trat in beiden Fällen jeweils zuerst der L(+)-Antipode im Eluat im Überschuß auf.
Die Konfiguration des asymmetrischen Zentrums in optisch aktiven Polymeren scheint also, wie erwartet, ausschlaggebend für deren Selektivität zu sein,d.h. welcher der beiden Antipoden stärker adsorbiert wird. Diese Frage wurde noch in weiteren Versuchen näher überprüft (s. Kapitel 3.4).

Abb. 5:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von 110 mg (0,72 mmol) DL-Mandelsäure am Poly(styrol-sulfonyl-D-α-amino-phenylessigsäure)-Harz (IV)

Säule 400 x 10 mm
Elution mit Wasser 3 ml/h
Fraktionsvolumina 0,75 ml

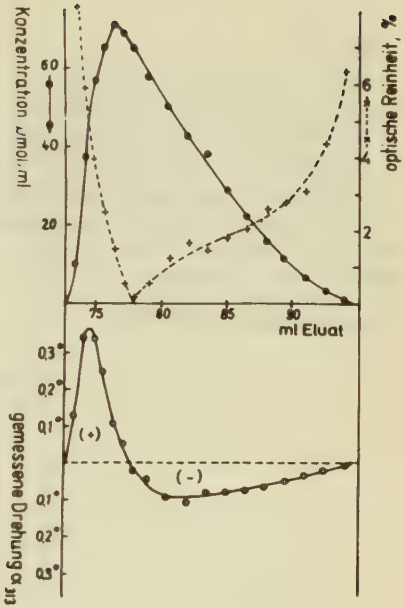


Tabelle 5:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 5

Nr.	m	α_{313}	%
98	10,0	+0,124	8,2
99	37,6	+0,338	5,9
100	57,2	+0,336	3,9
101	65,0	+0,248	2,5
102	71,0	+0,160	1,5
103	68,9	+0,056	0,53
104	65,1	-0,022	0,22
105/106	58,2	-0,050	0,57
107/108	50,4	-0,098	1,28
109/110	43,4	-0,110	1,67
111/112	38,5	-0,082	1,44
113/114	29,6	-0,082	1,8
115/116	22,7	-0,072	2,1
117/118	16,4	-0,066	2,6
119/120	11,7	-0,050	2,8
121/122	7,3	-0,034	3,1
123/124	3,6	-0,024	4,4
125/126	0,9	-0,009	6,4

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

Abb. 6:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von 100 mg (0,66 mmol) DL-α-Amino-phenylessigsäure am Poly(styrol-sulfonyl-D-α-amino-phenylessigsäure)-Harz (IV)

Säule 400 x 10 mm
Elution mit 1 n HCl 6 ml/h
Fraktionsvolumina 2 ml

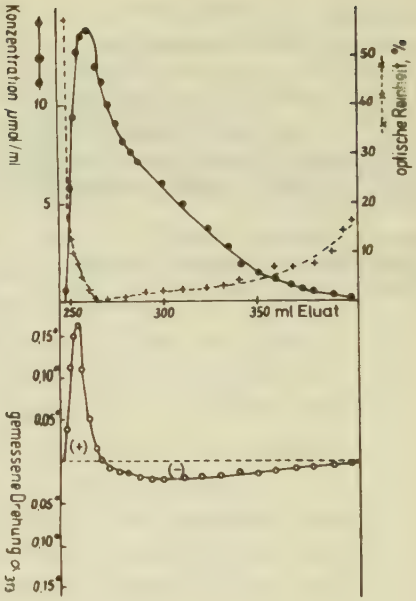


Tabelle 6:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 6

Nr.	m	α_{313}	%	Nr.	m	α_{313}	%
124	0,5	+0,040	57,0	149/153	6,1	-0,020	2,2
125	5,7	+0,112	12,9	154/157	5,2	-0,019	2,4
126	9,4	+0,149	10,4	158/161	4,5	-0,018	2,8
127	12,8	+0,159	8,2	162/165	3,9	-0,017	2,9
128	13,5	+0,107	5,2	166/169	3,1	-0,014	3,0
129/130	13,9	+0,050	2,4	170/173	1,9	-0,013	4,7
131/132	12,0	+0,014	0,8	174/177	1,4	-0,012	5,7
133/134	11,4	-0,001	0,0	178/181	1,1	-0,011	6,9
135/136	10,0	-0,008	0,5	182/185	0,9	-0,009	7,0
137/138	9,1	-0,012	0,9	186/189	0,6	-0,007	7,6
139/140	8,3	-0,014	1,1	190/193	0,5	-0,006	7,5
141/142	7,8	-0,016	1,4	194/197	0,4	-0,006	10,0
143/144	7,3	-0,019	1,8	198/201	0,3	-0,006	15,0
145/148	6,8	-0,021	2,0	202/205	0,2	-0,005	17,0

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

Abb. 7:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von 110 mg (0,72 mmol) DL-Mandelsäure (K-Salz) am Poly(styrol-sulfonyl-D-α-amino-phenylessigsäure)-Harz (IV)
Säule 400 x 10 mm
Elution mit 0,1 n KOH/1 n KCl
3 ml/h
Fraktionsvolumina 1,5 ml

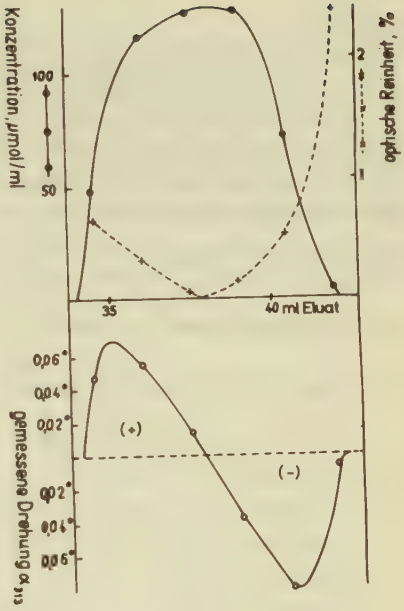


Tabelle 7:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 7

Nr.	m	α_{313}	%
23	47,8	+0,048	0,67
24	116,1	+0,056	0,32
25	127,2	+0,014	0,05
26	127,9	-0,037	0,14
27	72,8	-0,081	0,54
28	3,8	-0,006	2,4

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

Abb. 8:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von 100 mg (0,66 mmol) DL-α-Amino-phenylessigsäure am Poly(styrol-sulfonyl-D-α-amino-phenylessigsäure)-Harz (IV)

Säule 400 x 10 mm
Elution mit 0,1 n KOH/1 n KCl
3 ml/h
Fraktionsvolumina 1,5 ml

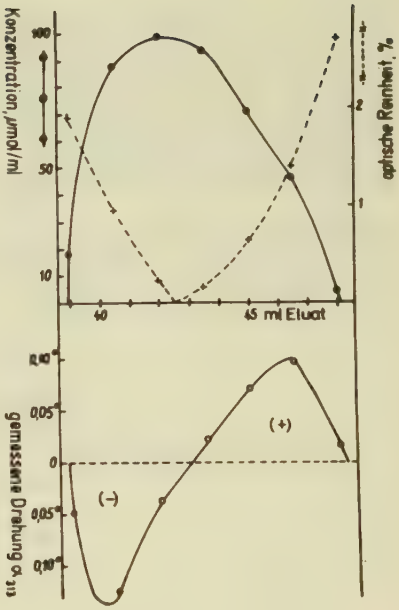


Tabelle 8:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 8

Nr.	m	α_{313}	%
26	18,2	-0,052	1,89
27	87,2	-0,124	0,94
28	97,8	-0,036	0,24
29	93,8	+0,022	0,15
30	71,3	+0,070	0,65
31	46,2	+0,098	1,40
32	3,9	+0,016	2,67

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

Wurde das Polymere IV in der Carboxylatform (mit K^+ beladen) eingesetzt und daran DL-Mandelsäure (Abb. 7) oder DL-α-Amino-phenylessigsäure (Abb. 8) mit 1 n KCl/0,1 n KOH chromatographiert, so trat der gleiche Effekt wie am Polymeren III auf: wesentlich geringere Auftrennung und bei der α-Amino-phenylessigsäure eine Umkehr der Antipodenfolge im Vergleich zur Elution mit 1 n HCl (Abb. 6). Bei der Elution von DL-α-Phenyläthylamin mit 1 n HCl oder 0,1 n KOH/1 n KCl konnte kein Trenneffekt beobachtet werden.

2.4 Versuche am Poly(styrol-sulfonyl-L-phenylalanin)-Harz

Möglicherweise erschwert ein am asymmetrischen C-Atom des Polymeren sitzender Phenylrest, im Gegensatz zu einem Methylrest, eine stereoselektive Adsorption. Baut man zwischen Phenylkern und asymmetrischem C-Atom eine Methylenbrücke ein, so wird der Phenylkern beweglicher. Dies könnte die Annäherung eines Racemates an das asymmetrische Zentrum erleichtern. Aus diesem Grunde wurde ein Polymeres aus Polystyrolsulfochlorid und L-Phenylalanin hergestellt (s. Kapitel 2.1; Reaktionsschema Seite 13) und auf seine Fähigkeit untersucht, DL-Mandelsäure, DL-α-Amino-phenylessigsäure und DL-α-Phenyläthylamin unter den im Kapitel 2.2 beschriebenen Bedingungen stereoselektiv zu trennen. Wie beim L-Alanin enthaltenden Polymeren III erhielt man beim Eluieren von DL-Mandelsäure mit Wasser (Abb. 9) oder von DL-α-Amino-phenylessigsäure mit 1 n HCl (Abb. 11) zuerst die D(-)-Antipoden im Eluat angereichert. Beim Eluieren der beiden Racemate mit 0,1 n KOH/ 1 n KCl (Abb. 10 u. 12) trat in beiden Fällen bei wesentlich verringertem Trenneffekt eine Umkehr der Antipodenfolge ein.

Wurde das Polymere in der Carboxylat-Form (mit K^+ beladen) eingesetzt und DL-Mandelsäure mit Wasser chromatographiert, so trat zuerst der L(+)-Antipode im Eluat im geringen Überschuß auf. Wiederholte man diese Operation mehrmals, nahm die Trennwirkung von Versuch zu Versuch ab und ging bis auf

Abb. 9:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von 130 mg (0,86 mmol) DL-Mandelsäure am Poly(styrolsulfonyl-L-phenylalanin)-Harz (V)

Säule 400 x 10 mm
Elution mit Wasser 3 ml/h
Fraktionsvolumina 1,5 ml

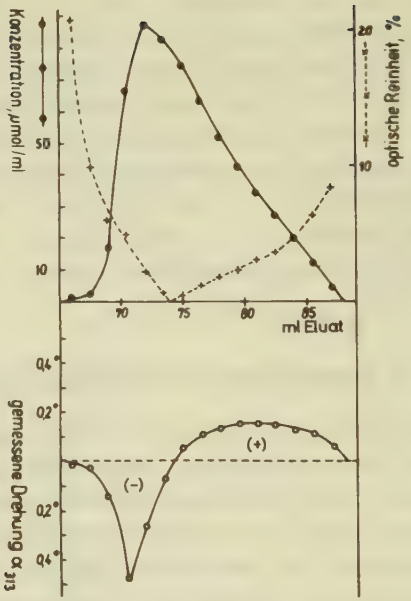


Tabelle 9:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 9

Nr.	m	α_{313}	%
44	0,5	-0,016	21,0
45	2,0	-0,030	10,0
46	16,8	-0,151	5,9
47	66,4	-0,505	5,0
48	86,6	-0,284	2,2
49	82,6	-0,070	0,6
50	73,7	+0,051	0,5
51	62,6	+0,110	1,2
52	51,5	+0,140	1,8
53	42,6	+0,151	2,3
54	33,8	+0,152	3,0
55	26,8	+0,147	3,6
56	19,7	+0,137	4,6
57	13,0	+0,120	6,4
58	4,7	+0,059	8,3

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

Abb. 10:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von 80 mg (0,53 mmol) DL-Mandelsäure (K-Salz) am Poly(styrol-sulfonyl-L-phenylalanin)-Harz (V)

Säule 400 x 10 mm
Elution mit 0,1 KOH/1 n KCl
3 ml/h
Fraktionsvolumina 0,75 ml

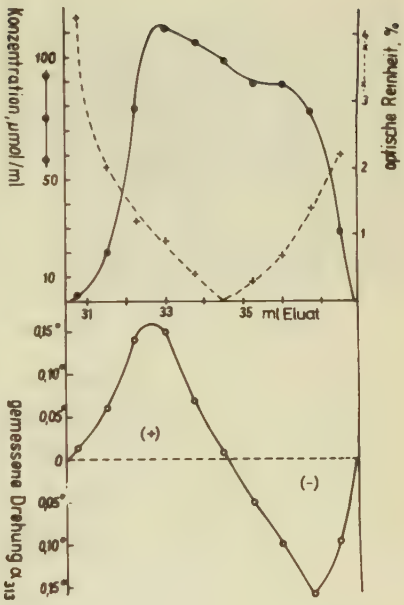


Tabelle 10:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 10

Nr.	m	α_{313}	%
41	2,0	+0,013	4,2
42	19,7	+0,060	2,0
43	58,5	+0,139	1,2
44	110,9	+0,148	0,9
45	106,1	+0,069	0,4
46	98,5	+0,009	0,0
47	89,2	-0,050	0,3
48	89,2	-0,101	0,7
49	78,4	-0,161	1,4
50	28,7	-0,097	2,2

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

Abb. 11:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von 100 mg (0,66 mmol) DL-α-Amino-phenylessigsäure am Poly(styrol-sulfonyl-L-phenylalanin)-Harz (V)

Säule 400 x 10 mm
Elution mit 1 n HCl 6 ml/h
Fraktionsvolumina 1,5 ml

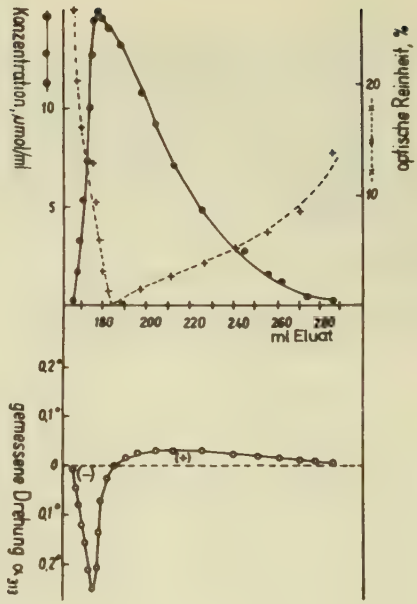


Tabelle 11:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 11

Nr.	m	α_{313}	%	Nr.	m	α_{313}	%
112	0,2	-0,003	27,1	136/137	9,3	+0,028	2,0
113	1,6	-0,048	20,2	138/139	8,5	+0,029	2,2
114	3,3	-0,081	15,9	140/141	8,3	+0,029	2,3
115	5,4	-0,112	13,7	142/145	7,1	+0,030	2,8
116	7,4	-0,155	13,7	146/149	5,9	+0,029	3,2
117	10,1	-0,211	13,8	150/153	4,9	+0,028	3,7
118	12,8	-0,251	12,9	154/157	4,7	+0,026	3,6
119	14,5	-0,206	9,3	158/161	3,7	+0,025	4,5
120	14,9	-0,134	5,9	162/165	2,7	+0,021	5,1
121	14,6	-0,070	3,1	166/169	2,1	+0,019	5,9
122/123	14,1	-0,028	1,3	170/173	1,6	+0,016	6,7
124/125	13,5	-0,004	0,2	174/177	1,4	+0,014	6,7
126/127	12,6	+0,008	0,4	178/181	0,9	+0,011	8,5
128/129	12,0	+0,017	0,9	182/185	0,5	+0,007	8,4
130/131	11,4	+0,023	1,3	186/189	0,3	+0,007	13,7
132/133	10,8	+0,025	1,5	190/193	0,2	+0,004	13,8
134/135	9,9	+0,026	1,7				

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

Abb. 12:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von 130 mg (0,86 mmol) DL-α-Amino-phenyl-essigsäure am Poly(styrol-sulfonyl-L-phenylalanin)-Harz (V)

Säule 400 x 10 mm
Elution mit 0,1 n KOH/1 n KCl
3 ml/h
Fraktionsvolumina 1,5 ml

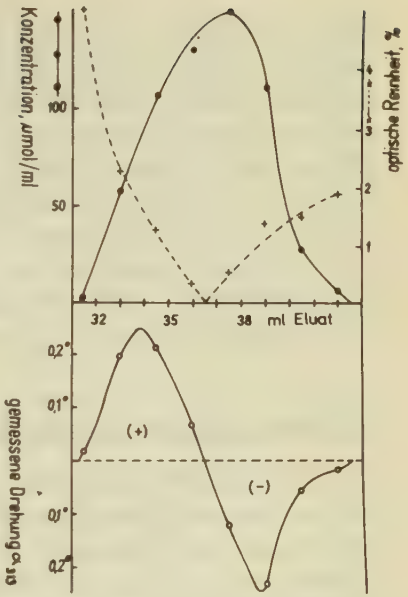


Tabelle 12:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 12

Nr.	m	α_{313}	%
21	2,1	+0,016	5,0
22	57,2	+0,194	2,25
23	106,5	+0,204	1,27
24	130,0	+0,066	0,34
25	151,0	-0,124	0,54
26	111,2	-0,234	1,38
27	25,2	-0,056	1,47
28	5,5	-0,016	1,91

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

Null zurück. Danach stieg sie wieder an, wobei nun zuerst der D(-)-Antipode eluiert wurde. Dieser Effekt ist offenbar durch eine Hydrolyse der zunächst in der Salzform vorliegenden Carboxylgruppen bedingt. Eine Umkehr der Selektivität des Polymeren konnte erneut erreicht werden, wenn man vor der Elution der DL-Mandelsäure mit Wasser das Polymere mit 1 n KOH behandelte, die Carboxylgruppen also wieder in die Salzform überführte.
Eine Auftrennung des DL-α-Phenyl-äthylamins gelang wie an den Polymeren III und IV nicht.

2.5 Auswertung und Vergleich der Versuchsergebnisse

Die quantitative Auswertung der Versuchsergebnisse ergab, daß die chromatographierten Verbindungen in allen Fällen vollständig zurückgewonnen wurden. Eine Zersetzung oder eine irreversible Adsorption traten nicht ein.
Die Antipoden der aktivierbaren Racemate wurden in nahezu äquivalenten Mengen nacheinander im Eluat angereichert.
Die maximalen Aktivierungen traten am Anfang und am Ende der Elutionskurven auf. Da aber an diesen Punkten die Meßwerte klein sind, ist hier der Fehler relativ groß. Ferner findet man bei kleinen Fraktionsvolumina, da im Eluat mit steigender Gesamtkonzentration die Aktivierung abnimmt, höhere maximale Aktivierungen als bei größeren Fraktionsvolumina. Die Benutzung der maximalen Aktivierungen für den Vergleich der Trennwirkung verschiedener Polymerer kann aus diesen Gründen leicht zu Fehlschlüssen führen. Für Vergleiche wurde daher die "mittlere optische Reinheit" herangezogen. Man erhält sie, wenn aus den gemessenen Drehungen der einzelnen Fraktionen der Gehalt an überschüssigen L- bzw. D-Antipoden ermittelt wird und der Gesamtüberschuß der L- bzw. D-Antipoden jeweils in Prozent mit der Hälfte der eingesetzten Racematmenge verglichen wird.
Aus den auf Seite 33 zusammengefaßten Versuchsergebnissen ist ersichtlich, daß die Trennwirkung der Polymeren III, IV

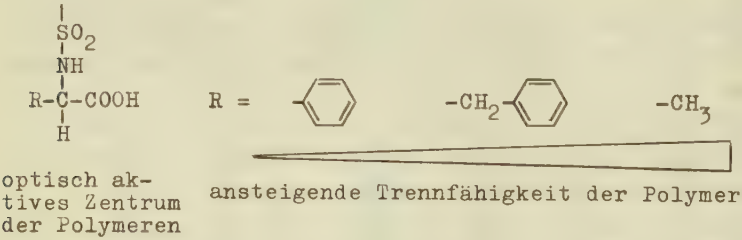
Vergleich der an den Polymeren III, IV und V erreichten Auftrennung von Racematen

Polymeres		Racemat	Elutionsmittel	zuerst eluiert	opt. Reinheit nach Durchbruch Fraktion Nr. 1 %	2 %	3 %	mittlere optische Reinheit L %	D %
III	COOH-Form	Mandelsäure	Wasser	D(-)	26,0	18,6	11,0	3,09	3,19
		"	n KCl	D(-)	3,9	2,0	1,8	0,77	0,80
		"	n HCl	D(-)	12,5	9,9	8,2	2,84	2,96
		α-Aminophenylessigsäure	n KCl	D(-)	6,1	3,9	2,8	0,89	0,90
		"	n HCl	D(-)	72,0	25,2	19,5	4,73	4,84
	COO^-K^+-Form	Mandelsäure	Wasser	D(-)	3,0	1,5	1,2	0,61	0,70
		"	0,1n KOH/n KCl	D(-)	3,6	1,8	1,0	0,78	0,72
		α-Aminophenylessigsäure	0,1n KOH/n KCl	L(+)	1,4	1,3	0,9	0,47	0,49
IV	COOH-Form	Mandelsäure	Wasser	L(+)	8,2	5,9	3,9	1,77	1,92
		"	n HCl	L(+)	7,8	4,9	2,2	1,38	1,85
		"	n KCl	L(+)	4,0	2,1	1,6	0,82	0,78
		α-Aminophenylessigsäure	n HCl	L(+)	57,0	12,9	10,4	2,65	3,32
	COO^-K^+-Form	Mandelsäure	0,1n KOH/n KCl	L(+)	0,7	0,3	0,1	0,32	0,33
		α-Aminophenylessigsäure	0,1n KOH/n KCl	D(-)	1,9	1,0	0,2	0,67	0,65
V	COOH-Form	Mandelsäure	Wasser	D(-)	21,0	10,0	5,9	2,39	2,35
		"	n HCl	D(-)	7,5	6,0	5,0	2,45	2,37
		"	n KCl	D(-)	1,8	1,6	1,3	1,01	0,95
		α-Aminophenylessigsäure	n HCl	D(-)	27,1	20,2	15,9	3,92	3,91
	COO^-K^+-Form	Mandelsäure	Wasser	L(+)	1,0	0,5	0,3	0,20	0,20
		"	n KCl	L(+)	3,1	1,1	0,4	0,53	0,55
		"	0,1n KOH/n KCl	L(+)	4,2	2,0	1,2	0,83	0,78
		"	n NaOH	L(+)	5,0	3,4	2,7	0,98	0,95
		α-Aminophenylessigsäure	0,1n KOH/n KCl	L(+)	5,0	2,3	1,3	1,07	0,95

und V ähnlich ist. Bemerkenswert ist die Abhängigkeit ihrer Selektivität vom Elutionsmittel bzw. vom Beladungszustand.

Die Polymeren III und V (optisch aktives Zentrum: L-Konfiguration) adsorbierten bei der Elution von DL-α-Amino-phenylessigsäure mit 1 n HCl den L(+)-Antipoden stärker, das Polymere IV (optisch aktives Zentrum: D-Konfiguration) den D(-)-Antipoden. Bei der Elution mit 0,1 n KOH/1 n KCl dagegen adsorbierten alle Polymeren den Antipoden stärker, der bei der Elution mit HCl schwächer adsorbiert wurde.

Ein Vergleich der "mittleren optischen Reinheit" zeigt, daß beim Einsatz der Polymeren in der -COOH-Form die Trennfähigkeit in der Reihenfolge D-α-Amino-phenylessigsäure-Harz <L-Phenylalanin-Harz < L-Alaninharz ansteigt.
Danach hat der am optisch aktiven Zentrum der Polymeren sitzende Substituent R folgenden Einfluß auf das stereospezifische Adsorptionsvermögen:



Doch ist zu bedenken, daß die Polymeren nicht einheitlich gebaut sind und sich im Gehalt an optisch aktiven Aminosäuren unterscheiden. Der Grund hierfür ist die zwischen dem Polystyrolsulfochlorid und den Aminosäuren unvollständig abgelaufene Umsetzung (s. Kapitel 2.1).
Der unterschiedliche Aminosäuregehalt scheint aber nicht die Reihenfolge der Trennfähigkeit der Polymeren zu beeinflussen.

3. Versuche zur chromatographischen Racemattrennung an Polymeren aus Polystyrolsulfochlorid und optisch aktiven Aminosäureestern

Die in den Polymeren III, IV und V enthaltenden Sulfonsäuregruppen beeinflussen möglicherweise die stereoselektive Auftrennung. Sie erhöhen zwar die Benetzbarkeit und Quellung der Polymeren in Wasser, aber durch unspezifische Adsorption könnten sie die Trennwirkung vermindern.

Da das Polymere III die besten Trenneigenschaften gezeigt hatte, wurde versucht, ein entsprechendes, jedoch möglichst wenig Sulfonsäuregruppen enthaltendes Polymeres herzustellen. Um bei der Reaktion zwischen Polystyrolsulfochlorid und Aminosäuren die Verseifung der Chlorsulfonylgruppen zu Sulfonsäuregruppen zu verhindern, muß man die Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan oder Benzol durchführen. In diesen Lösungsmitteln sind aber Aminosäuren unlöslich, sie mußten daher in Derivate mit folgenden Eigenschaften übergeführt werden:

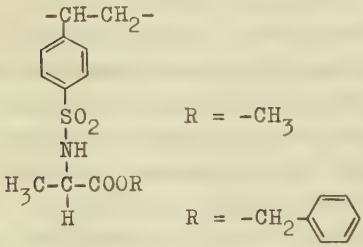
a) Die Aminogruppe muß intakt bleiben, da sie mit dem Polystyrolsulfochlorid reagieren soll.
b) Das Derivat muß in einem Lösungsmittel löslich sein, das nicht mit Polystyrolsulfochlorid reagiert.
c) Das Derivat muß nach der Bindung über eine Sulfonamidbrücke an das Polymere wieder in die in der gleichen Weise gebundene Aminosäure rückverwandelbar sein.

Diese Eigenschaften weisen die freien Aminosäureester auf. Sie besitzen außerdem den Vorteil, daß bei ihnen durch die Veresterung der Carboxylgruppe die Aminogruppe aktiviert ist. Dadurch kann die Reaktion mit dem Polystyrolsulfochlorid unter milden Bedingungen durchgeführt werden.

3.1 Darstellung der optisch aktiven Polymeren

Als optisch aktive Ester wurden L-Alaninmethylester und L-Alaninbenzylester eingesetzt.
Die Veresterung des L-Alanins mit Methanol erfolgte unter HCl-Einleitung[48], die mit Benzylalkohol unter Zusatz von p-Toluolsulfonsäure und azeotroper Destillation[49].

Die Umsetzung zwischen dem chlorsulfonierten Polystyrol und den freien Aminosäureestern zu



Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin-methylester)-Harz = VI

Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin-benzylester)-Harz = VII

wurde in trockenem Dioxan bei 40°C unter Rühren durchgeführt. Ein dreifacher Überschuß an Ester diente als Säureacceptor zur Bindung des bei der Reaktion freiwerdenden HCl.
Nach 9 und 12 Stunden wurden Proben entnommen, filtriert, und im Filtrat die optische Drehung gemessen. Da diese in beiden Proben gleich war, konnte auf eine Beendigung der Reaktion geschlossen werden. Die erhaltenen Reaktionsprodukte wurden gründlich mit Dioxan, Methanol und Wasser sowie kurz mit 0,5 n HCl gewaschen und anschließend längere Zeit elektrodialysiert.
Die Analyse der so erhaltenden Polymeren ergab, daß das ursprünglich vorhandene Chlor des polymeren Sulfochlorids (Chlorsulfonierungsgrad 0,90, vgl. Kapitel 1.1) quantitativ durch die Aminosäureester ersetzt wurde:

Polymeres		C %	H %	N %	S %
VI	ber.	55,49	5,72	4,94	11,30
	gef.	54,31	5,65	4,90	11,60
VII	ber.	63,78	5,63	3,89	8,91
	gef.	63,12	5,66	3,94	9,05

3.2 Versuche am Poly(styrol-sulfonyl-L-alaninmethylester)-Harz und am Poly(styrol-sulfonyl-L-alaninbenzylester)-Harz

Die Versuche mit den Polymeren III, IV und V hatten gezeigt, daß eine Überführung der am optisch aktiven Zentrum der Polymeren sitzenden Carboxylgruppe in die K^+-Form den Trenneffekt wesentlich beeinflußt.
Es lag daher nahe, auch die Aminosäureester enthaltenden Polymeren VI und VII vor ihrer Verseifung auf stereoselektives Adsorptionsvermögen zu prüfen.
Hierdurch sollten folgende Fragen geklärt werden:

a) Welchen Einfluß hat die Veresterung der am asymmetrischen Zentrum sitzenden Carboxylgruppe auf die Trennwirkung?
b) Wie wirken sich verschieden große Estergruppen aus?

Zunächst wurde als Racemat DL-Mandelsäure aufgetragen und mit Wasser eluiert. Die Mandelsäure ließ sich vollständig zurückgewinnen, aber weder am Polymeren VI noch am Polymeren VII konnte eine Aktivierung erreicht werden.
Als weitere Racemate wurden DL-α-Amino-phenylessigsäure-hydrochlorid und DL-α-Phenyl-äthylamin-hydrochlorid eingesetzt. Auch in diesen Fällen erhielt man nach der Elution mit Wasser nur unverändertes Racemat.

Damit war bewiesen, daß bei der benutzten Methode die untersuchten Polymeren nur dann stereoselektiv adsorbieren, wenn die am asymmetrischen C-Atom haftende Carboxylgruppe in freier Form vorliegt. Verseift man die Estergruppen in den Polymeren VI und VII, so müßten nach den bei den vorangegangenen Versuchen (vgl. Kapitel 2.2) gemachten Erfahrungen die Polymeren zur Aktivierung bestimmter Racemate befähigt sein.

3.3 Versuche am verseiften Poly(styrol-sulfonyl-L-alaninmethylester)-Harz

Die Verseifung der Polymeren VI und VII wurde mit 1 n alkoholischer KOH durchgeführt:

Poly(styrol-sulfonyl-L-alaninmethylester)-Harz (VI) $\xrightarrow{KOH}$ Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz = VIII

Poly(styrol-sulfonyl-L-alaninbenzylester)-Harz (VII) $\xrightarrow{KOH}$ Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz = IX

Nach 16stündigem Rühren bei Raumtemperatur war das Polymere VI vollständig verseift, nicht dagegen das Polymere VII. Letzteres wurde daher in eine temperierbare Säule gefüllt und bei 50°C 1 n alkoholische KOH solange über das Polymere geschickt, bis im Eluat spektroskopisch kein Benzylalkohol mehr nachweisbar war. Die Reinigung der verseiften Polymeren erfolgte durch Waschen mit 1 n HCl bei Raumtemperatur und mit Wasser in einer temperierbaren Säule bei 50°C.

Die Analysenwerte der Polymeren VIII und IX deuten auf einen geringfügigen Sulfonsäuregruppengehalt hin:

Polymeres		C %	H %	N %	S %
	ber.	53,94	5,27	5,10	11,89
VIII	gef.	52,35	5,33	4,83	12,20
IX	gef.	51,58	5,15	4,69	12,35

Der durch Neutralsalzspaltung von KCl und Titration der gebildeten Säure erhaltene Wert entsprach einem Gehalt an Sulfonsäuregruppen von maximal 0,25 mÄqu./g Harz.
Vorversuche mit VIII und IX ergaben für VIII bessere Trenneigenschaften. Möglicherweise liegt dies an einer teilweisen Racemisierung der optisch aktiven Komponente im Polymeren VIII, weil das Benzylester-Harz unter härteren Bedingungen verseift wurde als das Methylester-Harz. Die im folgenden beschriebenen Versuche wurden daher nur mit dem Polymeren VIII durchgeführt.

Abb. 13:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von 110 mg (0,73 mmol) α-Amino-phenylessigsäure am Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz (VIII)

Säule 400 x 10 mm
Elution mit 1 n HCl 3 ml/h
Fraktionsvolumina 3 ml

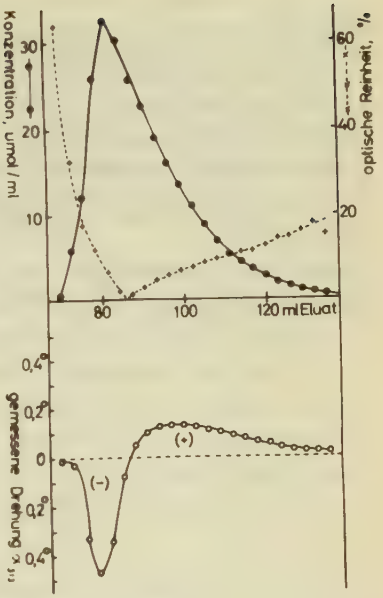


Tabelle 13:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 13

Nr.	m	α_{313}	%	Nr.	m	α_{313}	%
23	0,2	-0,019	63,5	35	8,7	+0,112	8,5
24	5,9	-0,029	32,2	36	7,1	+0,101	9,4
25	11,9	-0,328	17,7	37	5,6	+0,087	10,4
26	26,2	-0,469	11,8	38	4,4	+0,075	11,4
27	32,5	-0,230	7,1	39	3,6	+0,063	11,7
28	30,2	-0,082	1,8	40	2,6	+0,049	12,6
29	25,8	+0,046	1,2	41	1,9	+0,042	14,5
30	22,6	+0,100	2,9	42	1,4	+0,031	14,8
31	19,1	+0,125	4,3	43	1,0	+0,024	16,0
32	16,1	+0,133	5,5	44	0,7	+0,019	17,3
33	13,5	+0,130	6,4	45	0,3	+0,007	15,6
34	10,9	+0,123	7,5				

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

Abb. 14:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von (-)angereicherter α-Amino-phenylessigsäure (vorher 4 x chromatographiert) am Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz (VIII)

Säule 500 x 10 mm
Elution mit 0,1 n HCl 6 ml/h
Fraktionsvolumina 3 ml

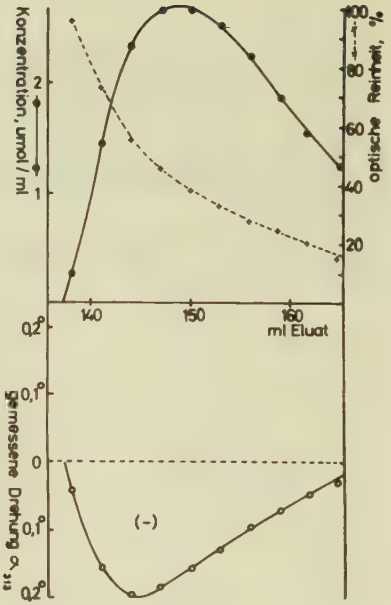


Tabelle 14:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 14

Nr.	m	α_{313}	%
46	0,28	-0,041	95
47	1,43	-0,157	73
48	2,32	-0,196	56
49	2,65	-0,185	46
50	2,65	-0,157	39
51	2,52	-0,129	34
52	2,25	-0,094	28
53	1,86	-0,070	25
54	1,55	-0,046	20
55	1,26	-0,029	15

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

Das Polymere VIII wurde mit 1 n HCl in eine temperierbare Säule geschlämmt, DL-α-Amino-phenylessigsäure aufgetragen und dann mit 1 n HCl eluiert. Die Ergebnisse des Versuchs sind in Abb. 13 dargestellt. Wie erwartet, trat zuerst der D(-)-Antipode und danach der L(+)-Antipode im Eluat im Überschuß auf. Die optische Reinheit der ersten Fraktionen nach dem Durchbruch betrug 63,5, 32,2 und 17,7 %, die mittlere optische Reinheit 6,2 % D bzw. 6,6 % L.
Vergleicht man diese Werte mit den am Polymeren III gefundenen (vgl. Abb. 3), so ist ersichtlich, daß das durch Verseifen des Poly(styrol-sulfonyl-L-alaninmethylester)-Harzes gewonnene Polymere VIII ein besseres Trennvermögen für DL-α-Amino-phenylessigsäure (Elutionsmittel 1 n HCl) besitzt als das durch direkte Reaktion von L-Alanin mit Polystyrolsulfochlorid hergestellte Polymere III. Ein hoher Gehalt an optisch aktiven Gruppen im Polymeren scheint also dessen Trennwirkung zu begünstigen.

Es wurde nun versucht, durch wiederholte Chromatographie am Polymeren VIII eine bessere optische Auftrennung zu erreichen. 500 mg DL-α-Amino-phenylessigsäure wurden mit 0,1 n HCl eluiert, die Fraktionen nach dem Durchbruch, einschließlich der Fraktionen mit der höchsten negativen Drehung, gesammelt, im Vakuum eingedampft und die Chromatographie in gleicherweise mehrmals wiederholt. Beim fünften Durchlauf betrug die optische Reinheit in den Fraktionen nach dem Durchbruch 95, 73 sowie 56 % (s. Abb. 14), und es wurde eine mittlere optische Reinheit von 19 % erreicht.
Nach den bisher gefundenen Ergebnissen war zu erwarten, daß DL-α-Phenyl-äthylamin auch am Polymeren VIII nicht aktivierbar ist. 500 mg DL-α-Phenyl-äthylamin-hydrochlorid, die mit 1 n HCl eluiert wurden, traten im Eluat als unverändertes Racemat auf.

Am optisch aktiven Zentrum der Polymeren konnte eine Methylgruppe durch eine Phenyl- oder Benzylgruppe ersetzt werden, ohne daß sich ein sehr wesentlicher Einfluß auf den Trenn-

effekt bemerkbar machte (vgl. Kapitel 2.5). Interessant war es nun zu klären, welchen Einfluß auf die Trennbarkeit der Antipoden diese Substituenten im Racemat haben. Wird in der schon untersuchten DL-α-Amino-phenylessigsäure die Phenylgruppe durch eine Methyl- oder Benzylgruppe ersetzt, erhält man DL-Alanin bzw. DL-Phenylalanin. Diese beiden Racemate wurden unter den gleichen Bedingungen wie die DL-α-Amino-phenylessigsäure am Polymeren VIII chromatographiert. Optische Aktivität ließ sich hierbei im Eluat nicht feststellen. Sowohl DL-Alanin als auch DL-Phenylalanin wurden bei der Elution mit 1 n HCl oder mit 0,1 n KOH/1 n KCl als unverändertes Racemat quantitativ wiedergewonnen.

Beim Chromatographieren von 100 mg DL-Mandelsäure mit Wasser am Polymeren VIII besaßen die ersten Fraktionen nach dem Durchbruch nur eine optische Reinheit von 3,7, 3,1 und 2,9 %. Die mittlere optische Reinheit betrug 1,44 % (D) und 1,53 % (L). Im Vergleich zum Polymeren III war also die Trennwirkung des Polymeren VIII für DL-Mandelsäure (Elutionsmittel Wasser) geringer, für DL-α-Amino-phenylessigsäure (Elutionsmittel 1 n HCl) dagegen größer. Dies ist durch die unterschiedliche Quellbarkeit der Polymeren III und VIII erklärbar. Das wesentlich mehr Sulfonsäuregruppen enthaltende Polymere III quoll in Wasser stärker als das Polymere VIII, während in 1 n HCl das Quellverhalten beider Polymeren keine großen Unterschiede aufwies.

Bei den an den optisch aktiven Polymeren erreichten Auftrennungen der DL-Mandelsäure handelt es sich nicht um Ionenaustausch sondern um Adsorptionseffekte. Da wahrscheinlich Assoziation zwischen den Carboxylgruppen für die Stereoselektivität mitverantwortlich ist, kann möglicherweise durch Einsatz organischer Lösungsmittel die Trennwirkung beeinflußt werden. So könnte die Änderung des Molekülzustandes (Doppelmolekül, Einzelmolekül, Dissoziation usw.) durch das Lösungsmittel eine entscheidende Rolle spielen. Es ist bekannt, daß durch Anwendung organischer Lösungsmittel statt Wasser die

Abb. 15:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von 185 mg (1,2 mmol) DL-Mandelsäure am Poly(styrolsulfonyl-L-alanin)-Harz (VIII)

Säule 450 x 16 mm
Elution mit Methanol 3 ml/h
Fraktionsvolumina 0,75 ml

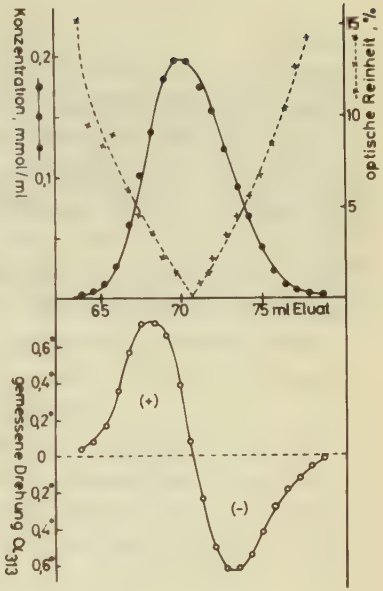


Tabelle 15:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 15

Nr.	m	α_{313}	%
85	1,2	+0,028	15,2
86	4,3	+0,062	9,5
87	12,1	+0,162	8,3
88	25,6	+0,352	9,0
89	61,1	+0,552	5,9
90	104,0	+0,718	4,6
91	136,0	+0,721	3,5
92	158,0	+0,645	2,2
93	194,0	+0,376	1,3
94	194,0	+0,076	0,3
95	174,0	-0,241	0,9
96	154,0	-0,514	2,1
97	123,0	-0,624	3,4
98	89,6	-0,621	4,4
99	65,7	-0,552	5,5
100	41,1	-0,425	6,8
101	22,6	-0,294	8,5
102	11,5	-0,193	10,4
103	6,7	-0,131	12,6
104	3,3	-0,075	14,2
105	1,7	-0,035	13,3

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

Abb. 16:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von 145 mg (0,87 mmol) DL-Mandelsäuremethylester am Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz (VIII)

Säule 450 x 16 mm
Elution mit Methanol 3 ml/h
Fraktionsvolumina 0,75 ml

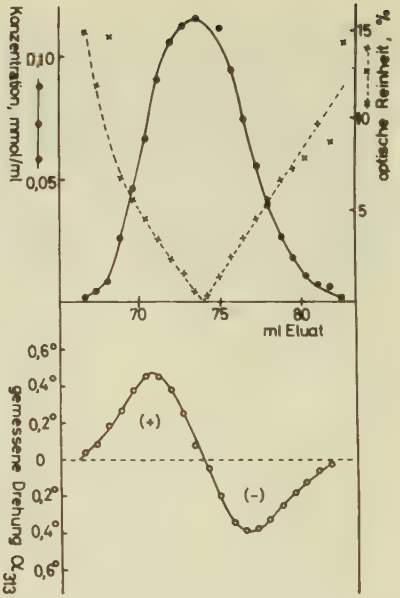


Tabelle 16:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 16

Nr.	m	α_{313}	%
88	1,3	+0,030	14,8
89	4,3	+0,076	11,7
90	8,0	+0,178	14,6
91	25,7	+0,259	6,6
92	46,0	+0,378	5,4
93	66,5	+0,448	4,5
94	90,5	+0,443	3,2
95	106,0	+0,370	2,3
96	112,0	+0,248	1,5
97	115,0	+0,081	0,5
98	133,0	-0,066	0,3
99	111,0	-0,204	1,2
100	94,0	-0,339	2,3
101	75,1	-0,384	3,4
102	55,2	-0,371	4,4
103	39,5	-0,336	5,6
104	26,3	-0,264	6,6
105	17,5	-0,192	7,2
106	10,4	-0,123	7,8
107	6,8	-0,099	9,6
108	6,1	-0,078	8,5
109	1,4	-0,033	15,0

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

Selektivität von Ionenaustauschern für bestimmte Verbindungen oder Ionen erhöht werden kann[50-52].
Methanol ist für Mandelsäure ein wesentlich besseres Lösungsmittel als Wasser. Durch Versuche wurde geklärt, wie sich die Elution mit Methanol statt mit Wasser auf das Trennvermögen des Polymeren VIII auswirkt. Zuerst wurde VIII mit 1 n HCl behandelt, dann mit Wasser neutral gewaschen, an der Luft getrocknet, nach 24stündigem Stehen unter Methanol in eine Säule geschlämmt und darin zwei Tage mit Methanol gewaschen. Auf die Säulenpackung wurden 185 mg DL-Mandelsäure aufgetragen und mit Methanol eluiert. Die Mandelsäure wurde während der Elution mit Methanol verestert und erschien im Eluat als Methylester.
Überraschenderweise trat zuerst der L(+)-Antipode und danach der D(-)-Antipode im Eluat im Überschuß auf. Die Aktivierung der ersten Fraktionen nach dem Durchbruch betrug 15, 10 und 8 %, die mittlere optische Reinheit 3,14 % (L) bzw. 3,12 % (D). Die Versuchsergebnisse sind in Abb. 15 dargestellt.

In einem weiteren Versuch wurde DL-Mandelsäuremethylester eingesetzt und mit Methanol eluiert. Wie bei der Chromatographie von Mandelsäure mit Methanol erhielt man zuerst positiv und dann negativ drehende Fraktionen. Aus den Abbildungen 15 und 16 ist ersichtlich, daß die Chromatogramme von DL-Mandelsäuremethylester und DL-Mandelsäure bei der Elution mit Methanol fast übereinstimmen. Wahrscheinlich beruht diese Ähnlichkeit darauf, daß die Mandelsäure vor der Aktivierung mit Methanol verestert wurde.
Durch wiederholte Chromatographie von 2 g DL-Mandelsäuremethylester mit Methanol wurde versucht, die Antipoden in höherer optischer Reinheit zu erhalten. Nach dem ersten Durchlauf wurden die positiv bzw. negativ drehenden Fraktionen zusammengeschüttet, im Vakuum eingedampft und der mit der L- bzw. D-Form angereicherte Ester erneut eingesetzt. Die Chromatographie wurde jeweils viermal wiederholt. Die Versuchsergebnisse sind in den Abbildungen 17 und 18 dargestellt.

Abb. 17:

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von (+)angereicherter Mandelsäure (vorher 4 x chromatographiert) am Poly(styrolsulfonyl-L-alanin)-Harz (VIII)

Säule 1220 x 10 mm
Elution mit Methanol 3 ml/h
Fraktionsvolumina 1,2 ml

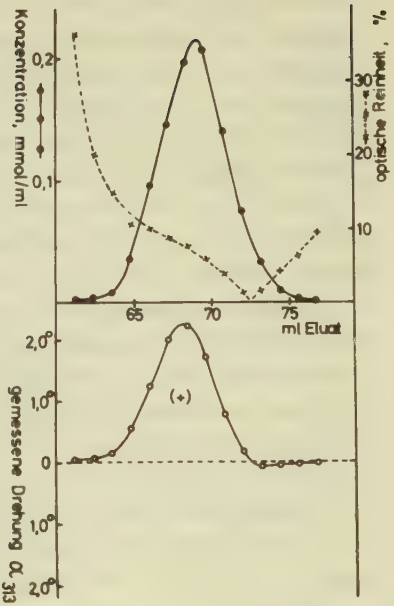


Tabelle 17:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 17

Nr.	m	α_{313}	%
51	0,2	+0,012	36,4
52	1,6	+0,048	20,0
53	7,9	+0,174	14,5
54	34,7	+0,553	10,5
55	80,5	+1,223	10,0
56	145,0	+1,955	8,8
57	196,0	+2,221	7,5
58	205,0	+1,707	5,6
59	139,0	+0,793	3,8
60	74,3	+0,146	1,3
61	31,6	-0,075	1,6
62	8,0	-0,050	4,1
63	1,7	-0,015	6,1
64	0,7	-0,004	9,3

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

Abb. 18

Verlauf der Gesamtkonzentration, der optischen Reinheit und der gemessenen Drehung im Eluat bei der Chromatographie von (-)angereicherter Mandelsäure (vorher 4 x chromatographiert) am Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz (VIII)

Säule 1220 x 10 mm
Elution mit Methanol 3 ml/h
Fraktionsvolumina 1,2 ml

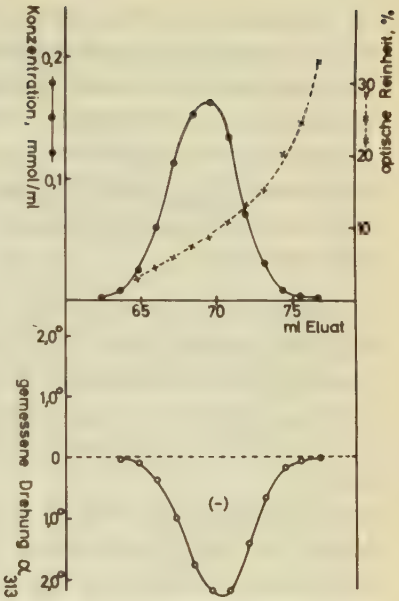


Tabelle 18:

Meßwerte (Gesamtkonzentration, Drehung und optische Reinheit) für das Chromatogramm Abb. 18

Nr.	m	α_{313}	%
52	2,2	+0,004	1,2
53	7,4	-0,019	1,7
54	24,6	-0,108	2,9
55	60,7	-0,403	4,4
56	114,0	-1,014	5,9
57	164,0	-1,805	7,2
58	174,0	-2,233	8,5
59	135,0	-2,212	10,7
60	71,0	-1,427	13,2
61	30,0	-0,701	15,4
62	6,8	-0,209	20,1
63	2,1	-0,079	24,4
64	0,5	-0,025	32,9

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

Im Vergleich zur Elution von Mandelsäure mit Wasser und von DL-α-Amino-phenylessigsäure mit 1 n HCl verlief die Chromatographie von DL-Mandelsäure bzw. DL-Mandelsäure-methylester mit Methanol wesentlich schneller. Hierbei traten höhere Konzentrationen im Eluat auf. Die gemessenen Drehungen (α_{max} +2,221° bzw. -2,233°) waren größer und die Elutionskurven symmetrischer als bei der Elution mit Wasser oder HCl.

Um zu prüfen, wie sich bei der Mandelsäure ein Ersatz der Carboxylgruppe durch eine Methylgruppe auswirkt, wurde DL-α-Phenyl-äthylalkohol mit Methanol am Polymeren VIII unter den gleichen Bedingungen wie Mandelsäure chromatographiert. Eine Auftrennung in die Antipoden trat hierbei nicht ein.
Als weiterer Substituent wurde der Phenylkern in der Mandelsäure mit einem Methylrest vertauscht, also DL-Milchsäure eingesetzt. Weder bei der Elution mit Wasser noch mit Methanol konnte DL-Milchsäure aktiviert werden; allerdings besitzt sie nur eine geringe spezifische Drehung, so daß kleine Trenneffekte möglicherweise nicht erfaßt wurden.
Ersetzt man in der Mandelsäure das mit dem asymmetrischen C-Atom verbundene H-Atom durch eine Methylgruppe, erhält man Atrolactinsäure. Versuche, diese Verbindung in die Antipoden zu trennen, ergaben bei der Elution mit Wasser keine, bei der Elution mit Methanol eine äußerst geringe Auftrennung. Die maximal erreichte optische Reinheit betrug nur etwa 0,5 %.
Enthielten die Racemate freie Aminogruppen, so konnten sie nicht mit Methanol aus dem in der COOH-Form eingesetzten Polymeren VIII ausgewaschen werden; DL-α-Phenyl-äthylamin oder DL-α-Amino-phenylessigsäure-hydrochlorid wurden festgehalten. Wurde dann 0,5 n methanolische KOH durch die Säule geschickt, gab das Polymere in beiden Fällen die Verbindungen frei. Sie traten im Eluat als unverändertes Racemat auf. Danach wurde das nun in der COO^-K^+-Form vorliegende Harz mit Methanol gewaschen, erneut DL-α-Phenyl-äthylamin bzw.

DL-α-Amino-phenylessigsäure (K-Salz) aufgetragen und mit Methanol eluiert. In der Carboxylat-Form hielt das Polymere die Aminoverbindungen nicht zurück. Eine Auftrennung in die Antipoden konnte aber auch hier nicht erreicht werden.

DL-Mandelsäuremethylester ließ sich dagegen unter gleichen Versuchsbedingungen an dem in der Carboxylatform eingesetzten Polymeren VIII partiell auftrennen. Es trat zuerst positiv, dann negativ drehendes Eluat auf. Die optische Reinheit der Fraktionen nach dem Durchbruch betrug 5,3, 4,9 und 3,6 %, die mittlere optische Reinheit 1,44 % (L) bzw. 1,43 % (D).
Bei der Elution von 150 mg DL-Mandelsäure (K-Salz) wurde jedoch zuerst der D(-)- und danach der L(+)-Antipode im Eluat angereichert. Die ersten Fraktionen wiesen eine optische Reinheit von 5,7, 1,7 sowie 0,5 % auf. Als mittlere optische Reinheit wurden 0,53 % (D) bzw. 0,61 % (L) gefunden.

Ein Vergleich mit den am Polymeren VIII in der Carboxyl-Form durchgeführten entsprechenden Trennversuchen zeigt, daß das Polymere in der COOH-Form bei der Elution mit Methanol eine wesentlich bessere Trennwirkung besitzt als in der COO^-K^+-Form. Diese Ergebnisse stimmen mit den bei der Chromatographie mit Wasser gefundenen überein (vgl. Kapitel 2.2)

3.4. Versuche am verseiften Poly(styrol-sulfonyl-D-alanin)-Harz

Für die Selektivität der optisch aktiven Harze scheint die Konfiguration der optisch aktiven Komponenten verantwortlich zu sein. Bei der Elution von DL-Mandelsäure mit Wasser oder von DL-α-Amino-phenylessigsäure mit Salzsäure adsorbierten die L-Aminosäure enthaltenden Harze III und V die L-Antipoden der Racemate fester als die D-Antipoden. Das D-α-Amino-phenylessigsäure-Harz IV bevorzugte dagegen unter gleichen Versuchsbedingungen die D-Antipoden (vgl. Kapitel 2.5).

Ersetzt man in einem der untersuchten Polymeren die optisch aktive Aminosäure durch den anderen Antipoden, z.B. L-Alanin durch D-Alanin, so müßte sich die Selektivität der Polymeren umkehren und dadurch bei Trennversuchen die Antipodenfolge im Eluat vertauscht sein.

Um die Abhängigkeit der Selektivität der Polymeren von der Konfiguration der optisch aktiven Komponente zu beweisen, wurde Polystyrolsulfochlorid mit D-Alaninmethylester in Dioxan umgesetzt, anschließend zum Poly(styrol-sulfonyl-D-alanin)-Harz X verseift und daran entsprechende Versuche zur Racemattrennung durchgeführt wie bereits an dem Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz VIII (vgl. Kapitel 3.3).

Bei der Chromatographie von DL-α-Amino-phenylessigsäure am Polymeren X (Elutionsmittel 1 n HCl) trat erwartungsgemäß zuerst der L(+)-Antipode im Eluat im Überschuß auf und danach der D(-)-Antipode (s. Tabelle 19). Die mittlere optische Reinheit betrug 4,68 % L(+) bzw. 4,77 % D(-). Die entgegengesetzte Selektivität vom L-Alaninharz VIII und D-Alaninharz X ließ sich durch Versuche zur Trennung von DL-Mandelsäure bestätigen (vgl. Tab. 15 u. 20).

Die am D-Alanin-Harz X erhaltenen Aktivierungen waren kleiner als die entsprechenden am L-Alanin-Harz VIII (vgl. Tab. 13 u. 15 mit 19 u. 20). Möglicherweise liegt dies an der geringeren optischen Reinheit des D-Alaninharzes X, da bei der Umsetzung mit dem Polystyrolsulfochlorid nur ein D-Alaninmethylester in einer optischen Reinheit von 81 % zur Verfügung stand.

Tabelle 19:

Gesamtkonzentration, gemessene Drehung und optische Reinheit im Eluat bei der Chromatographie von 95 mg (0,63 mmol) DL-α-Amino-phenylessigsäure am Poly(styrol-sulfonyl-D-alanin)-Harz (X)

Säule 400 x 10 mm
Elution mit 1 n HCl 3 ml/h
Fraktionsvolumina 3 ml

Nr.	m	α_{313}	%
24	1,1	+0,046	28,8
25	12,9	+0,303	15,5
26	25,4	+0,256	6,7
27	23,4	+0,119	3,3
28	22,6	-0,001	0,0
29	21,0	-0,044	1,4
30	17,9	-0,067	2,5
31	15,5	-0,072	3,1
32	13,5	-0,074	3,6
33/34	9,9	-0,064	4,2
35/36	7,1	-0,057	5,3
37/38	4,2	-0,042	6,7
39/40	2,4	-0,030	8,1
41/42	1,3	-0,023	12,1
43/44	0,6	-0,015	16,7
45/46	0,3	-0,009	22,2

Tabelle 20:

Gesamtkonzentration, gemessene Drehung und optische Reinheit im Eluat bei der Chromatographie von 120 mg (0,79 mmol) DL-Mandelsäure am Poly(styrol-sulfonyl-D-alanin)-Harz (X)

Säule 310 x 16 mm
Elution mit Methanol 3 ml/h
Fraktionsvolumina 0,75 ml

Nr.	m	α_{313}	%
58	1,6	-0,023	9,6
59	14,7	-0,115	6,4
60	73,9	-0,543	4,8
61	233,3	-0,660	1,9
62	258,0	-0,077	0,2
63	256,3	+0,375	1,0
64	154,5	+0,596	2,6
65	47,7	+0,411	5,7
66	7,2	+0,083	7,6

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

3.5 Versuche an Polymeren aus partiell chlorsulfoniertem Polystyrol und L-Alaninmethylester

Im Polymeren VIII war an 90 % der Styrolkerne des Trägerpolymeren L-Alanin gebunden. Aufgrund des hohen Gehaltes an optisch aktiven Gruppen ist eine gegenseitige Beeinflussung derselben nicht auszuschließen. Um zu prüfen, welcher Zusammenhang zwischen dem Gehalt an optisch aktiver Komponente im Polymeren und dessen Trennfähigkeit besteht, wurde partiell chlorsulfoniertes Polystyrol mit L-Alaninmethylester umgesetzt. Ausgangsmaterial war ein mit 2 % DVB vernetztes Polystyrol (s. Kapitel 1.1), das in Tetrachlorkohlenstoff durch Reaktion mit der für eine 25 %ige und 50 %ige Sulfonierung (% der Styrolkerne) berechneten Menge Chlorsulfonsäure partiell sulfoniert wurde. Die Aktivierung der sulfonierten Polymeren erfolgte durch Überführung der Sulfonsäuregruppen mit Thionylchlorid in Sulfochloridgruppen [54].

Die so hergestellten reaktionsfähigen Polymeren wurden mit L-Alaninmethylester umgesetzt (vgl. Kapitel 3.1) und mit 1 n alkohol. KOH verseift. Die verseiften Reaktionsprodukte enthielten 2,07 % N und 4,55 % S (XI) bzw. 3,51 % N und 7,94 % S (XII). Hieraus ergibt sich, daß im Polymeren XI 19 % und im Polymeren XII 43 % der Styrolkerne des Trägerpolymeren mit L-Alanin verbunden sind.

Bei der Chromatographie von 110 mg DL-α-Amino-phenylessigsäure mit 1 n HCl wurde am Polymeren XI eine mittlere optische Reinheit von 1,89 % L bzw. 1,91 % D, am Polymeren XIl vo 4,30 % L bzw. 4,37 % D erreicht. Der gleiche Versuch am Polymeren VIII (s. Kapitel 3.3) hatte eine optische Reinheit von 6,6 % L bzw. 6,2 % D ergeben.

Mit steigendem L-Alaningehalt wurde also die Trennwirkung entsprechender Polymerer besser.

4. Versuche zur chromatographischen Racemattrennung an Polymeren aus chlormethyliertem Polystyrol und optisch aktiven Aminen

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, ob die Brücke zwischen dem Trägerpolymeren und den optisch aktiven Komponenten die Trennwirkung der Polymeren beeinflußt.

In den aus Polystyrolsulfochlorid und Aminoverbindungen hergestellten Polymeren waren Matrix und optisch aktives Zentrum über eine voluminöse und relativ starre Sulfonamidbrücke verbunden. Es lag nahe, entsprechende Polymere herzustellen, in denen die optisch aktive Komponente über eine kleine "beweglichere" Brücke, z.B. über eine Methylengruppe, gebunden ist. Hierfür bot sich chlormethyliertes Polystyrol an, das sich leicht mit Aminogruppen enthaltenden Verbindungen umsetzen läßt.
Durch Aminieren von chlormethyliertem Polystyrol hergestellte optisch aktive Polymere sind schon mehrfach beschrieben und auch auf ihre Eignung als stereospezifische Adsorbentien untersucht worden. Als optisch aktive Komponenten dienten L-α-Phenyl-äthylamin[34], L-N,N-Dimethyl-α-phenyl-äthylamin[38], D-Ephedrin[55], Leucinamid[39] und Alkaloide[35].
Interessant war das von TSUBOYAMA und YANAGITA[34] beschriebene L-α-Phenyl-äthylamin-Harz, da es im Unterschied zu allen bisher untersuchten synthetischen Adsorbentien für die präparative Gewinnung von optisch aktiver Mandelsäure geeignet erschien. Da das über eine Sulfonamidbrücke an Polystyrol gebundene D-α-Phenyl-äthylamin nur einen äußerst geringen Trenneffekt gezeigt hatte (s. Kapitel 1.3), bei einer Bindung von L-α-Phenyl-äthylamin über eine Methylenbrücke aber eine sehr gute Auftrennung beschrieben wurde, war ein genauer Vergleich der beiden Polymeren angebracht.
Es gelangen jedoch an dem nach der Vorschrift von TSUBOYAMA und YANAGITA hergestellten L-α-Phenyl-äthylamin-Harz keine nennenswerten Aktivierungen. Bei der Chromatographie von

DL-Mandelsäure oder DL-α-Amino-phenylessigsäure mit 0,2 n NH_4OH, 0,1 n KOH/1 n KCl oder 1 n HCl wurden nur sehr schwach drehende Eluate erhalten. Die Drehwerte entsprachen einer Anreicherung von etwa 0,1 %.
Auch anderen Autoren[38] gelang es nicht, die von TSUBOYAMA und YANAGITA beschriebenen Auftrennungen zu wiederholen. TSUBOYAMA und YANAGITA hatten bei dem Versuch, DL-Mandelsäure zu spalten, zuerst schwach negativ ($\alpha = -0{,}01^\circ$; $[\alpha] = -1{,}4^\circ$; c = 0,74) und danach wesentlich stärker positiv ($\alpha = +0{,}37^\circ$; $[\alpha] = 150^\circ$; c = 0,25) drehende Fraktionen erhalten.
Es ist merkwürdig, daß die zuerst im Eluat angereicherte D(-)-Form nur in einem Überschuß von weniger als 1 % auftrat, dagegen die vom Harz stärker adsorbierte und dadurch später eluierte L(+)-Form in großem Überschuß und fast rein gewonnen wurde. Das schwächer adsorbierte Enantiomere wurde demnach vom Harz in wesentlich größerer Menge zurückgehalten. Die Autoren identifizierten die eluierte optisch aktive Verbindung durch das Absorptionsspektrum (bei 257 nm) als Mandelsäure. Das im Harz enthaltende (+)α-Phenyl-äthylamin besitzt aber ein sehr ähnliches Spektrum und ist dadurch schwer von der Mandelsäure zu unterscheiden.

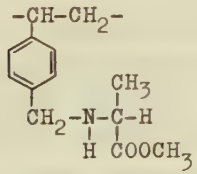
Frühere eigene Versuche zur Racemattrennung an einem ähnlich gebauten, aus D-Ephedrin und chlormethyliertem Polystyrol hergestellten Harz, hatten keine eindeutigen Auftrennungen ergeben, sondern nur zu einem schwach negativ drehenden Eluat geführt[55].
LOTT und RIEMAN, die Trennversuche an einem L-N,N-Dimethyl-α-phenyl-äthylamin-Harz durchführten, erhielten eine geringe Spaltung von DL-Mandelsäure. Sie errechneten eine für vollständige Antipodentrennung theoretisch erforderliche Säulenlänge von 2,3 km[38].
Die bisher untersuchten Polymeren, in denen optisch aktive Amine über eine Methylen- oder Sulfonamidbrücke an Polysty-

rol gebunden waren, wiesen nur eine geringe Trennfähigkeit auf und scheinen für präparative Spaltung der hier eingesetzten Racemate nicht geeignet zu sein.

5. Versuche zur chromatographischen Racemattrennung an Polymeren aus chlormethyliertem Polystyrol und L-Alaninmethylester

Die am Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz VIII (s. Kapitel 3.3) erreichten relativ guten Racemattrennungen ließen es aussichtsreich erscheinen, ein entsprechendes Polymeres herzustellen, in dem L-Alanin über eine Methylenbrücke an Polystyrol gebunden ist. Ein Vergleich der Trenneigenschaften der beiden Polymeren müßte dann zeigen, welche der beiden Brücken zwischen Matrix und optisch aktiver Komponente die Trennwirkung der Polymeren begünstigt.

Ausgangsmaterial war ein mit 2 % DVB vernetztes Polystyrol (Perlpolymerisat, 0,04-0,08 mm Korngröße), das auch für die Herstellung des Polystyrolsulfochlorids benutzt wurde (s. Kapitel 1.1). Die Chlormethylierung nach PEPPER[56] ergab ein Produkt mit einem Chlorgehalt von 21,9 %. Dies entspricht einem Chlormethylierungsgrad von 0,92 ($-CH_2Cl$-Gruppen pro Styrolkern). Das Polychlormethylstyrol wurde in Dioxan vorgequollen, mit einem dreifachen Überschuß an L-Alaninmethylester in 16 Stunden bei 60°C zum



Poly(vinylbenzyl-L-alaninmethylester) = XIII

enthaltenden Polymeren umgesetzt und das Reaktionsprodukt mit Dioxan, Benzol, Aceton und Methanol extrahiert.

Die Hydrolyse zum Polymeren XIV erfolgte mit 1 n alkoh. KOH:

Poly(vinylbenzyl-L-alaninmethylester)-Harz (XIII) $\xrightarrow{KOH}$ Poly(vinylbenzyl-L-alanin)-Harz (XIV)

Die Analyse von XIV (71,68 % C, 7,28 % H, 4,80 % N, 3,45 % Cl) entsprach einem Produkt, in dem 70 % der Styrolkerne mit Alanin verbunden sind.

Auf das Polymere XIII(Säule 300 x 16 mm) wurde 1 g Mandelsäure aufgetragen und mit Wasser eluiert (Durchlaufgeschwindigkeit 12 ml/h, Fraktionsvolumina 3 ml). Hierbei hielt das Harz die Mandelsäure völlig zurück; sie konnte mit 1 n KCl langsam ausgewaschen werden. Die Fraktionen nach dem Durchbruch zeigten zuerst eine negative, später eine positive Drehung. Die maximalen Drehwerte betrugen $\alpha_{313} = -0{,}048^{\circ}$ bzw. $+0{,}042^{\circ}$. Die optische Reinheit blieb unter 1 %.

Bei der Chromatographie von DL-Mandelsäure mit 1 n NH_4Cl am elektrodialysierten Polymeren XIV betrug die optische Reinheit in den ersten Fraktionen nach dem Durchbruch 4,55, 4,10 und 3,96 % (s. Tabelle 21). Durch Elution von DL-Mandelsäure mit 1 n HCl wurde eine noch geringere Trennwirkung erreicht (s. Tabelle 22).
In einer Frontalchromatographie wurde 10 %ige wässrige DL-Mandelsäurelösung bis zum Durchbruch über das elektrodialysierte Harz XIV geschickt. Hierbei betrug die maximale Aktivierung 3,89 % (s. Tabelle 23).
DL-α-Amino-phenylessigsäure konnte am Poly(vinylbenzyl-L-alanin)-Harz nur in sehr geringem Maße aktiviert werden. Aus den Tabellen 24 und 25 sind die bei der Elution mit 1 n HCl bzw. 0,1 n KOH erhaltenen Trennwerte ersichtlich.

Ein Vergleich der Trennfähigkeit des Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harzes VIII (s. Kapitel 3.3) mit der des Poly(vinylbenzyl-L-alanin)-Harzes XIV für bestimmte Racemate zeigt, daß unter den gegebenen Versuchsbedingungen das über eine ($-SO_2-NH-$)-Brücke an Polystyrol gebundene L-Alanin eine wesentlich bessere stereoselektive Trennwirkung besitzt als das über eine ($-CH_2-NH-$)-Brücke gebundene.

Tabelle 21:

Gesamtkonzentration, gemessene Drehung und optische Reinheit im Eluat bei der Chromatographie von 1 g (6,57 mmol) DL-Mandelsäure am Poly(vinylbenzyl-L-alanin)-Harz (XIV)

Säule 300 x 16 mm
Elution mit 1 n NH_4Cl 12 ml/h
Fraktionsvolumina 3 ml

Nr.	m	α_{313}	%
84	11,01	+0,007	4,55
85	10,58	+0,066	4,10
86	26,09	+0,157	3,96
87	39,43	+0,208	3,47
88	41,39	+0,200	3,10
89	43,38	+0,179	2,71
.	.	.	.
112	22,52	+0,001	0,0
.	.	.	.
140	13,21	-0,016	0,80
.	.	.	.
150	10,53	-0,017	1,06
.	.	.	.
160	7,90	-0,016	1,33
.	.	.	.
175	5,89	-0,014	1,56

Tabelle 22:

Gesamtkonzentration, gemessene Drehung und optische Reinheit im Eluat bei der Chromatographie von 1 g (6,57 mmol) DL-Mandelsäure am Poly(vinylbenzyl-L-alanin)-Harz (Cl-Form) (XIV)

Säule 300 x 16 mm
Elution mit 1 n HCl 12 ml/h
Fraktionsvolumina 3 ml

Nr.	m	α_{313}	%
65	6,86	+0,006	0,57
66	35,56	+0,022	0,40
67	50,28	+0,022	0,29
68	51,27	+0,021	0,27
69	52,10	+0,019	0,24
70	51,91	+0,016	0,20
.	.	.	.
96	16,23	-0,001	0,0
.	.	.	.
112	9,95	-0,003	0,20

Tabelle 23:

Gesamtkonzentration, gemessene Drehung und optische Reinheit im Eluat bei der Frontalchromatographie von 10 %iger wässriger Mandelsäurelösung am Poly(vinylbenzyl-L-alanin)-Harz (XIV)

Säule 300 x 16 mm
Fraktionsvolumina 2 ml
Durchlaufgeschwindigkeit 6 ml/h

Nr.	m	α_{313}	%
131	320	+1,905	3,89
132	444	+2,387	3,55
133	503	+2,305	3,02
134	516	+1,983	2,53
135	521	+1,624	2,05
136	532	+1,272	1,57

Tabelle 24:

Gesamtkonzentration, gemessene Drehung und optische Reinheit im Eluat bei der Chromatographie von 550 mg (3,64 mmol) DL-α-Aminophenylessigsäure am Poly(vinylbenzyl-L-alanin)-Harz (XIV) (Cl-Form)

Säule 300 x 16 mm
Elution mit 1 n HCl 6 ml/h
Fraktionsvolumina 3 ml

Nr.	m	α_{313}	%
15	27,4	+0,018	0,48
16	277,9	+0,067	0,16
17	293,7	+0,013	0,03
18	262,0	-0,015	0,04
19	199,1	-0,027	0,09
20	115,1	-0,021	0,12
21	33,7	-0,018	0,35
22	23,8	-0,013	0,36
23	9,3	-0,006	0,43

Tabelle 25:

Gesamtkonzentration, gemessene Drehung und optische Reinheit im Eluat bei der Chromatographie von 160 mg DL-α-Aminophenyl-essigsäure (1,06 mmol) am Poly(vinylbenzyl-L-alanin)-Harz (XIV) (OH-Form)

Säule 300 x 16 mm
Elution mit 0,1 n KOH 6 ml/h
Fraktionsvolumina 3 ml

Nr.	m	α_{313}	%
9	16,7	+0,016	0,64
10	67,5	+0,038	0,37
11	123,0	+0,026	0,14
12	107,2	-0,039	0,24
13	33,7	-0,032	0,63
14	4,8	-0,001	0,69

Erklärungen der Abkürzungen und Symbole s. Tabelle 1

6. Diskussion der Versuchsergebnisse

Für die erreichten partiellen Racemattrennungen sind folgende Ursachen denkbar:

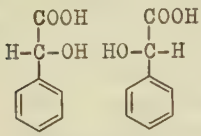
a) Die optisch aktiven Polymeren wirken als Poly-Anionen oder Poly-Kationen und binden an den Ankergruppen basische bzw. saure Racemate als diastereomere Salze (Ionenaustausch). Da diastereomere Salze verschiedene Eigenschaften haben, kann ein geeignetes Elutionsmittel den einen Antipoden schneller vom Polymeren verdrängen als den anderen.

b) Die Tatsache, daß es Verbindungen gibt, die als Racemate intermolekulare, in der optisch aktiven Form aber intramolekulare Wasserstoffbrücken bilden, zeigt, welchen großen Einfluß die räumliche Anordnung der Substituenten auf die Wasserstoffbrückenbildung haben kann [57].
Es könnten sich daher zwischen strukturellen Bestandteilen der optisch aktiven Polymeren und den Racematen diastereomere Adsorbate bilden, z.B. über Wasserstoffbrücken, die unterschiedlich fest sind. Beim Eluieren wandert der schwächer adsorbierte Antipode schneller, wodurch eine Auftrennung erreicht wird.

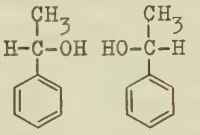
F i den untersuchten Polymeren kann man in einigen Fällen Salzbildung als Ursache der Trennwirkung ausschließen. Da auch die Sulfonamidgruppe einen sauren Charakter hat, können die aus Polystyrolsulfochlorid und Aminosäuren hergestellten Polymeren nur basische Racemate salzartig binden.
Es ist daher wahrscheinlich, daß an diesen Polymeren die Mandelsäure durch Bildung diastereomerer Adsorbate partiell aufgetrennt wurde.

Obwohl die DL-α-Amino-phenylessigsäure eine basische Aminogruppe besitzt, scheint auch hier die Auftrennung nicht über eine Salzbildung zu erfolgen. Die Aminosäure wurde mit 1 n HCl über die vorher mit HCl behandelten Polymeren geschickt. Unter diesen Bedingungen ist eine salzartige Bindung an die Polymeren nicht wahrscheinlich.

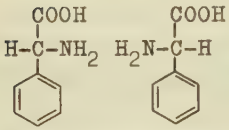
Da bei einem Austausch der Carboxylgruppe gegen eine Methylgruppe die Aktivierbarkeit der DL-Mandelsäure und der DL-α-Amino-phenylessigsäure verlorenging, ist beim Racemat der Einfluß der Carboxylgruppe auf die Trennbarkeit sehr wesentlich:



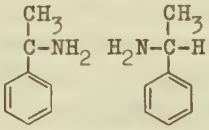
DL-Mandelsäure partiell trennbar an III, IV, V



DL-α-Phenyl-äthanol nicht trennbar an III, IV, V

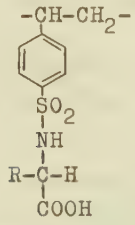


DL-α-Amino-phenylessigsäure partiell trennbar an III, IV, V



DL-α-Phenyl-äthylamin nicht trennbar an III, IV, V

Auch am asymmetrischen C-Atom der untersuchten Polymeren war eine Carboxylgruppe von großer Wichtigkeit. Überführung in die Carboxylatform, Veresterung oder Ersatz durch eine Methylgruppe führten zu einem starken Absinken bzw. zum Verlust der Trennwirkung für bestimmte Racemate:

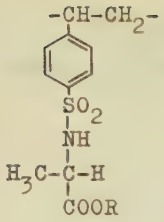


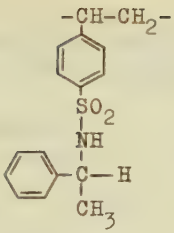
Trennwirkung für DL-Mandelsäure oder DL-α-Amino-phenylessigsäure

R = $-CH_3$ (III)

R = (IV)

R = $-CH_2-$ (V)





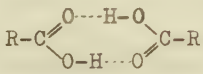
R = $-CH_3$ (VI) (I)

R = $-CH_2-C_6H_5$ (VII)

sehr geringe oder keine Trennwirkung für DL-Mandelsäure oder DL-α-Amino-phenylessigsäure

Die sowohl im Adsorbens als auch im Adsorbenten erforderliche Carboxylgruppe deutet auf eine Bindung über Wasserstoffbrücken bei der stereoselektiven Adsorption hin.

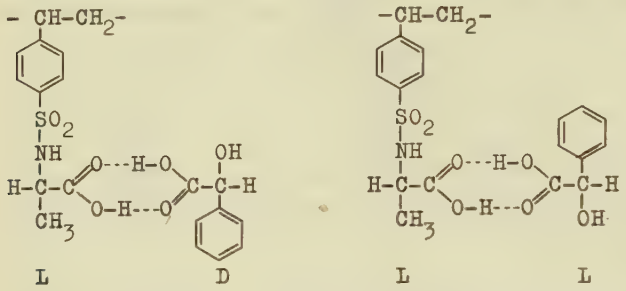
Die Assoziationstendenz ist bei Carbonsäuren wesentlich größer als bei Alkoholen oder Phenolen. Sie bilden leicht cyclische Dimere, in denen jeweils von einer Hydroxylgruppe zum Carbonsauerstoff der Nachbarmolekel Wasserstoffbrücken gebildet werden:



Für jede dieser beiden Wasserstoffbrücken beträgt die Bindungsenergie 7-9 kcal/Mol. Sie sind damit deutlich stabiler als die Wasserstoffbrücken zwischen Hydroxylgruppen des Wassers (5,95 kcal/Mol) und der Alkohole (3-5 kcal/Mol) [58].

Möglicherweise findet in bestimmten Lösungsmitteln nicht nur zwischen den Carboxylgruppen der Racemate, sondern auch zwischen den Carboxylgruppen der optisch aktiven Polymeren und denen der Racemate eine Assoziation statt. Da hierfür vorher die Carbonsäuredoppelmoleküle getrennt werden müssen, könnten Lösungsmittel, die selbst Wasserstoffbrücken zu den Carbonsäuremolekülen ausbilden, von wesentlichem Einfluß sein.

Zwischen dem Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz und den Enantiomeren der Mandelsäure sind folgende Assoziate denkbar:

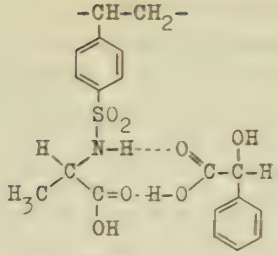


Da sich die beiden Mandelsäureenantiomeren dann in einer molekular-asymmetrischen Umgebung befinden, sind die Wasserstoffbrücken von L- und D-Form wahrscheinlich unterschiedlich fest.

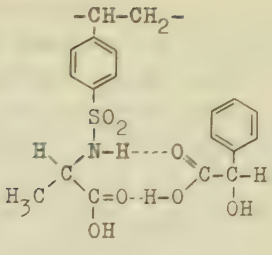
Neben der Carboxylgruppe könnte aber auch die NH-Gruppe der Sulfonamidbrücke leicht zwischenmolekulare Wasserstoffbrücken zu einem Carbonyl-Sauerstoff-Atom ausbilden.
NH-Bindungen in Säureamiden sind wegen der größeren "Acidität" für die Bildung von Wasserstoffbrücken geeigneter als die NH-Bindung in Aminen.

Es ist bekannt, daß in Proteinen jede Wasserstoffbrücke von der NH-Gruppe der Säureamidbindung zu einem Carbonylsauerstoffatom einen Energiegewinn von 7-8 kcal bringt [59].

Nimmt man eine Beteiligung der NH-Gruppe der Sulfonamidbrücke im Polymeren an einer Wasserstoffbrückenbindung zur Carboxylgruppe des Racemates an, so ist folgende Verknüpfung des Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harzes mit den Enantiomeren der Mandelsäure denkbar:



L D



L L

Hierbei ist das Enantiomere mit zwei Liganden des asymmetrischen Zentrums im Polymeren verbunden. Es ist anzunehmen, daß bei einer Zwei-Liganden-Bindung an das asymmetrische C-Atom der Asymmetrieeinfluß auf das Enantiomere stärker ist als bei einer Bindung über einen Liganden.
Prüft man anhand eines Kalottenmodells die räumliche Anordnung der Zwei-Liganden-Bindung, so ist ersichtlich, daß die drei Atome, die die Wasserstoffbrücke bilden, nahezu linear angeordnet sind. In linearer Anordnung wird die maximale Bindungsenergie einer Wasserstoffbrücke erreicht.

Ein sehr deutlicher Unterschied im stereoselektiven Trennvermögen von Polymeren wurde gefunden, wenn L-Alanin einmal über eine (-SO_2-NH-)-Brücke, das andere Mal über eine (-CH_2-NH-)-Brücke mit dem Trägerpolymeren (Polystyrol) verbunden war. Diese Polymeren zeigten entgegengesetzte Selektivität für die Antipoden von DL-Mandelsäure und DL-α-Amino-phenylessigsäure bei der Elution mit 1 n HCl.
Bei beiden Polymeren war unter gleichen Versuchsbedingungen die Antipodenfolge der eingesetzten Racemate nach der Chromatographie im Eluat umgekehrt. Das die Sulfonamidbrücke enthaltende Polymere besaß die wesentlich bessere Trennwirkung. Die Tatsache, daß trotz der möglichen salzartigen Bindung der sauren Racemate an die sekundäre Aminogruppe in der (-CH_2-NH-)-Brücke diese im Vergleich zur sauren, stark polaren (-SO_2-NH-)-Brücke eine viel geringere Auftrennung der Racemate bewirkte, deutet ebenfalls darauf hin, daß nicht Salzbildung, sondern

Adsorption oder Assoziation zwischen den Polymeren und den Racematen für die Auftrennung ausschlaggebend ist.
Der positive Einfluß der Sulfonamidbrücke auf die Trennwirkung könnte außer durch polare Effekte auch durch sterische Einflüsse bewirkt werden. Durch ihre Größe behindert die Sulfonamidbrücke die Rotation des optisch aktiven Zentrums um die Brückenachse. Ferner kann sie durch innermolekulare Wasserstoffbrücken eine bestimmte Konformation der optisch aktiven Komponente zur Brückenachse begünstigen.
Neben einer Carboxylgruppe befindet sich am asymmetrischen C-Atom der aktivierbaren Racemate eine Hydroxyl- oder Aminogruppe. Diese Gruppen könnten durch Ausbildung von zwischenmolekularen Wasserstoffbrücken eine verstärkte Assoziation bewirken oder durch innermolekulare Wasserstoffbrücken eine bestimmte Konformation begünstigen.

Die wesentlich verringerte Trennwirkung der Polymeren in der ($-COO^{-}K^{+}$)-Form im Vergleich zur (-COOH)-Form und die hierbei beobachtete Umkehr der Selektivität gegenüber den α-Aminophenylessigsäureantipoden deuten darauf hin, daß die Bindung Adsorbens-Adsorbent in Carboxyl- und Carboxylat-Form über unterschiedliche Haftstellen erfolgt oder nach einem anderen Mechanismus verläuft. Eine Wasserstoffbrückenbindung Polymeres-Racemat über Carboxylatgruppen ist nicht möglich. Diese stoßen sich infolge ihrer negativen Ladung gegenseitig ab.
Es ist denkbar, daß im Vergleich zur Wasserstoffbrückenbindung wesentlich schwächere VAN DER WAALsche Kräfte für die Trennwirkung der Polymeren in der Carboxylatform verantwortlich sind.

Eine am asymmetrischen C-Atom der trennwirksamen Polymeren haftende Alkyl- oder Arylgruppe hatte im Unterschied zur Carboxylgruppe einen weit geringeren Einfluß. Eine Methylgruppe konnte gegen eine Benzyl- oder Phenylgruppe ausgetauscht werden, ohne daß sich die Trennwirksamkeit der Polymeren wesentlich änderte. Bei diesen Liganden wurde in der Reihenfolge ein leichtes Ansteigen der Trennfähigkeit der Polymeren festgestellt (s. Kapitel 2.5).

Sie scheinen daher nicht an der Assoziation Polymeres-Racemat direkt beteiligt zu sein, sondern die Trennwirkung der Polymeren nur durch ihre Größe zu beeinflussen.

In der COOH-Form adsorbierten die über eine Sulfonamidbrücke an Polystyrol gebundenen L-Aminosäuren bei der Elution mit Wasser oder 1 n HCl die L-Antipoden von DL-Mandelsäure bzw. DL-α-Amino-phenylessigsäure fester, die entsprechend gebundenen D-Aminosäuren dagegen die D-Antipoden.
Sollten weitere systematische Versuche es ermöglichen, einen Zusammenhang zwischen der absoluten Konfiguration eines gegebenen Polymeren und der des stärker bzw. schwächer adsorbierten Enantiomeren festzustellen, wäre es in einfacher Weise möglich, die absolute Konfiguration von optisch aktiven Verbindungen zu ermitteln, falls deren Racemate wenigstens partiell an dem Polymeren auftrennbar sind.

Im Gegensatz zur optisch aktiven Komponente der Polymeren war bei den Racematen eine direkt an das asymmetrische C-Atom gebundene Phenylgruppe für die Auftrennung sehr wichtig.
DL-Milchsäure oder DL-Alanin waren nicht trennbar, d.h. der Ersatz der Phenylgruppe in der DL-Mandelsäure bzw. DL-α-Amino-phenylessigsäure durch eine Methylgruppe führte zum Verlust der chromatographischen Trennbarkeit.
Da auch ein Austausch des H-Atoms der DL-Mandelsäure gegen eine Methylgruppe (DL-Atrolactinsäure) ein sehr starkes Absinken der Trennbarkeit zur Folge hatte, scheint es für die chromatographische Trennbarkeit eines Racemates wichtig zu sein, daß dessen asymmetrisches C-Atom sowohl mit einem großen und starren Liganden (Phenylgruppe) als auch mit einem kleinen Liganden (H-Atom) und mit zur Wasserstoffbrückenbildung fähigen Gruppen verbunden ist.

Experimenteller Teil

E 1 Durchführung der Versuche zur chromatographischen Racemattrennung

E 1.1 Apparaturen und Versuchstechnik

Die verwendeten chromatographischen Trennsäulen bestanden aus Glasrohren von 1,0 bis 1,6 cm Durchmesser und 30 bis 120 cm Länge.
Ein die Säule umgebener Temperiermantel war mit einem Thermostaten verbunden. Bei allen Versuchen betrug die Temperatur 25°C. Das untere Ende der Säule war zu einer Kapillare ausgezogen, vor der sich eine Fritte G1 befand. Von der Ausflußkapillare führte ein dünner Teflonschlauch zu einem automatischen Fraktionssammler (RadiRac, LKB-Produkter Stockholm). Das obere Ende der Säule war über einen Langschliff und einen Teflonschlauch mit einer Präzisionspumpe (Miniflow, LKB-Produkter) verbunden. Das Vorratsgefäß mit dem Elutionsmittel wurde auf ca. 50°C erwärmt. Dadurch konnte die Bildung von Gasblasen in der auf 25°C thermostatisierten Säulenpackung vermieden werden.
Vor dem Füllen der Säule wurde das Adsorbens 2 Tage in dem jeweilig benutzten Elutionsmittel vorgequollen, dann bei 35°C mit dem entgasten Elutionsmittel in die Säule geschlämmt und mit einem Vibrator zusammengerüttelt.
Auf die Säulenpackung wurde eine bestimmte Menge Racematlösung aufgetragen, nach dem Versickern mit ca. 2-3 ml Elutionsmittel nachgespült und dann mit der Elution begonnen. Die Durchflußgeschwindigkeiten betrugen 3-12 ml/h, die Fraktionsvolumina 0,75-6 ml.

E 1.2 Bestimmung der optischen Aktivität im Eluat

Die optische Drehung der einzelnen Fraktionen wurde mit dem Polarimeter PE 141 (Perkin Elmer) gemessen. Bei diesem Gerät läuft nach Einbringen der Probe die Messung automatisch ab,

so daß subjektive Fehler weitgehendst ausgeschaltet werden. Das Meßergebnis wird direkt digital angezeigt ($\pm$ 0,002°).

Alle Messungen wurden bei 25°C in einer thermostatisierten Quarzküvette von 10 cm Länge und einem Meßvolumen von 1 ml durchgeführt. Da die Drehung von der Konzentration, dem Lösungsmittel und der Wellenlänge abhängt, wurden bei 25°C Eichkurven von reinen optisch aktiven Substanzen aufgenommen.

Aufgrund der höheren Meßgenauigkeit wurde die optische Drehung im UV bei 313 nm bestimmt. Die spezifische Drehung von Mandelsäure und α-Aminophenylessigsäure (in 1 n HCl) beträgt bei 313 nm ca. 1000°, so daß der Überschuß eines Antipoden dieser beiden Verbindungen mit der hier benutzten Methode bis auf $\pm$ 0,002 mg/ml bestimmt werden konnte.
Bei der Elution von Aminosäuren wurden alle Fraktionen vor der Messung mit HCl angesäuert.

E 1.3 Bestimmung der Gesamtkonzentration im Eluat

Die meisten eingesetzten Testracemate besitzen im UV ein ausgeprägtes Absorptionsmaximum. Daher konnte mit Hilfe eines Spektralphotometers (Beckman DB) ihre Gesamtkonzentration (D + L) im Eluat quantitativ bestimmt werden.
Die einzelnen Proben wurden soweit verdünnt, bis die Extinktion kleiner als 0,5 war und die Messungen bei 25°C in Quarzküvetten von 1 cm Durchmesser ausgeführt. Als Vergleichslösung (Nullwert) diente die Absorption des durch die Säule gelaufenen Elutionsmittels.
Um Verunreinigungen zu erkennen, wurden von den einzelnen Fraktionen im charakteristischen Absorptionsbereich Spektren aufgenommen und mit denen der eingesetzten Racemate verglichen. Aminosäuren, die sich nicht UV-spektroskopisch bestimmen ließen, wurden mit Ninhydrin angefärbt und dann kolorimetriert.

E 2 Synthese der Adsorbentien

E 2.1 Chlorsulfonierung von Polystyrol

Mit 2 % DVB vernetztes Polystyrol[+)] (Perlpolymerisat, 200-400 mesh) wurde mit Benzol, Aceton, Dioxan, Methanol und Wasser je 1 Tag im Soxhlet extrahiert und dann bei 80°C im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.
50 g des gereinigten Polystyrols wurden in kleinen Portionen innerhalb von 4 Stunden bei 0°C in 200 ml Chlorsulfonsäure eingetragen und dann unter Feuchtigkeitsausschluß bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach vier Stunden war das Polymerisat stark aufgequollen; es wurde noch so viel Chlorsulfonsäure hinzugefügt, bis ein dünnflüssiger Brei entstand. Nach 24 Stunden wurde das Reaktionsgemisch langsam unter Kühlung in 2 l Eisessig gegeben, auf einer Nutsche das Polystyrolsulfochlorid abgesaugt und mit Eisessig gewaschen. Anschließend wurde das Polystyrolsulfochlorid in einer Säule mit absolutem Äther gewaschen und dann im Stickstoffstrom der Äther entfernt.
Zur Bestimmung des Gehaltes an aktivem Chlor wurden ca. 500 mg des genau gewogenen Polystyrolsulfochlorids mit 50 ml 1 n NaOH 4 Stunden auf 60°C erwärmt, filtriert, mit Wasser gewaschen und im Filtrat das Cl^- mit 0,1 n $AgNO_3$ nach MOHR bestimmt.

Ber. 4,8 mÄquiv Cl/g Polymeres
Gef. 4,4 mÄquiv Cl/g Polymeres

E 2.2 Racematspaltung von DL-α-Phenyläthylamin

500 g DL-α-Phenyläthylamin wurden nach der Vorschrift von W.THEILACKER und H.G.WINKLER[53)] mit L(+)-Weinsäure in die Antipoden gespalten. Die hierbei erhaltenen Produkte besaßen folgende spezifische Drehungen:

D-α-Phenyl-äthylamin $[\alpha]_D^{20} = -40,1^\circ$ (98,5 % opt. Reinheit)

L-α-" " " $= +37,2^\circ$ (91,4 % " ")

+) SERVA-Entwicklungslabor, Heidelberg

E 2.3 Herstellung des Poly(styrol-sulfonyl-D-α-phenyl-äthylamin)-Harzes (I)

30,2 g (0,15 Mol) des nach E 2.1 hergestellten Polystyrol-sulfochlorids wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stunden bei 5°C in 150 ml gereinigtem, trockenem Dioxan[60] vorgequollen, dann zur Suspension eine Lösung von 72,7 g (0,6 Mol) D(-)-α-Phenyläthylamin (s. E 2.2) in 150 ml Dioxan zugetropft, 16 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend noch 1 Stunde bei 80°C gerührt.
Zur Reinigung wurde das Reaktionsprodukt mit 1 n HCl und Wasser in einer Säule gewaschen, dann im Soxhlet jeweils 24 Stunden mit Dioxan, Benzol und Aceton extrahiert und anschließend mit Wasser in einer temperierbaren Säule bei 50°C gewaschen.

Ber. 4,64 % N
Gef. 4,70 % N

E 2.4 Herstellung des Poly(styrol-sulfonyl-D-ephedrin)-Harzes (II)

30,2 g (0,15 Mol) des nach E 2.1 hergestellten Polystyrol-sulfochlorids wurden mit 99,1 g (0,6 Mol) D-Ephedrin+) analog zu E 2.3 in Dioxan umgesetzt und gereinigt.

Ber. 4,10 % N
Gef. 4,23 % N

E 2.5 Herstellung des Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harzes (III)

30,2 g (0,15 Mol) des nach E 2.1 hergestellten Polystyrol-sulfochlorids wurden 2 Stunden bei 5°C in 100 ml gereinigtem, trockenem Dioxan[60] vorgequollen und die Suspension unter kräftigem Rühren langsam zu einem Gemisch aus 53,5 g (0,6 Mol) L-Alanin, 75,9 g (0,75 Mol) Triäthylamin, 200 ml Dioxan und 100 ml Wasser gegeben. Unter Rühren wurde die Mischung 24 Stun-

+) E.MERCK AG, Darmstadt

den auf 40°C und dann 1 Stunde auf 80°C erwärmt, danach bei 40°C 400 ml 2 n NaOH langsam hinzugefügt und noch 1 Stunde gerührt.
Zur Reinigung wurde das Polymere je 5 Stunden mit 1 n HCl und Wasser in einer Säule gewaschen, je 24 Stunden mit Dioxan, Benzol und Aceton im Soxhlet extrahiert und anschließend in einer temperierbaren Säule bei 50°C mit Wasser gewaschen.

N-Gehalt (Polymeres in K^+-Form): 3,07 % (entspricht 61 Mol % Umsatz)

E 2.6 Herstellung des Poly(styrol-sulfonyl-D-α-amino-phenylessigsäure)-Harzes (IV)

90,7 g (0,6 Mol) D-α-Amino-phenylessigsäure wurden mit 30,2 g (0,15 Mol) Polystyrolsulfochlorid analog zu E 2.5 umgesetzt und gereinigt.

N-Gehalt (Polymeres in K^+-Form): 2,26 % (entspricht 49 Mol % Umsatz)

E 2.7 Herstellung des Poly(styrol-sulfonyl-L-phenyl-alanin)-Harzes (V)

99 g (0,6 Mol) L-Phenylalanin wurden mit 30,2 g (0,15 Mol) Polystyrolsulfochlorid analog zu E 2.5 umgesetzt und gereinigt.

N-Gehalt (Polymeres in K^+-Form): 2,70 % (entspricht 62 Mol% Umsatz)

E 2.8 L-Alaninmethylester

Aus durch Einleiten von HCl in L-Alanin/Methanol nach FREUDENBERG und KUHN[48] hergestelltem L-Alaninmethylesterhydrochlorid wurde mit Triäthylamin in Methanol/Äther der Ester freigesetzt und dieser im Vakuum destilliert.

E 2.9 Herstellung des Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin-methylester)-Harzes (VI)

30, 2 g (0,15 Mol) des nach E 2.1 hergestellten Polystyrolsulfochlorids wurden 2 Stunden bei 5°C in 100 ml gereinigtem Dioxan vorgequollen, 46,5 g (0,45 Mol) L-Alaninmethylester in 200 ml Dioxan langsam hinzugefügt und die Reaktionsmischung 12 Stunden bei 40°C unter Feuchtigkeits- und CO_2-Ausschluß gerührt.
Das Reaktionsprodukt wurde gründlich in einer Säule mit Dioxan und Methanol gewaschen, kurz mit 0,5 n HCl behandelt, dann mit Wasser neutral gewaschen und anschließend gegen destilliertes Wasser bei 200 Volt elektrodialysiert.

Ber. (für 100 % Umsatz)	C 55,49	H 5,72	N 4,94	S 11,30
Gef.	C 54,31	H 5,65	N 4,90	S 11,60

E 2.10 Verseifung des Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin-methylester)-Harzes (VI) (Herstellung von VIII)

30 g (0,12 Mol) VI wurden in 600 ml 1 n alkoholische KOH gegeben und solange gerührt, bis die KOH-Konzentration konstant blieb (10 Stunden). Dann wurde das Polymere 6 Stunden in einer Säule mit 1 n alkoholischer KOH behandelt und anschließend analog zu E 2.5 gereinigt.

Ber.	C 53,94	H 5,27	N 5,10	S 11,89
Gef.	C 52,35	H 5,33	N 4,83	S 12,20

E 2.11 L-Alaninbenzylester

L-Alanin wurde analog einer Vorschrift von J.D.CIPERA und R.v.NICHOLS[49] azeotrop verestert. 89 g (1 Mol) L-Alanin und 191 g (1 Mol) p-Toluolsulfonsäurehydrat wurden in 400 ml Benzylalkohol suspendiert, 500 ml CCl_4 hinzugefügt, im Wasserbad erhitzt und das bei der Veresterung freiwerdende H_2O mit CCl_4 (azeotrop) langsam über eine Kolonne abdestilliert.

Alle 2 Stunden wurde das CCl_4 ergänzt, bis nach ca. 30 Stunden nur noch reines CCl_4 überdestillierte. Die abgekühlte Lösung wurde mit 2 l trockenem Äther versetzt, 24 Stunden in den Kühlschrank gestellt und dann das auskristallisierte L-Alaninbenzylester-p-toluolsulfonat aus 400 ml Alkohol und 1,4 l Äther umkristallisiert.

Ausbeute: 261 g (74 % d.Theorie); F. 112-113°;

$[\alpha]_D^{25} = -5{,}4\ ^\circ$ in Methanol

260 g (0,74 Mol) L-Alaninbenzylester-p-toluolsulfonat wurden in möglichst wenig Methanol gelöst, 74,9 g (0,74 Mol) frisch destilliertes Triäthylamin hinzugegeben, dann mit 4 l Äther versetzt und gekühlt (-10°C). Nach 24 Stunden wurde das auskristallisierte Triäthylamin-p-toluolsulfonat abfiltriert und mit Äther gewaschen. Nach Verdampfen des Äthers im Vakuum blieben 88 g (0,49 Mol) freier L-Alaninbenzylester zurück.

E 2.12 Herstellung des Poly(styrol-sulfonyl-L-alaninbenzylester)-Harzes (VII)

88 g (0,49 Mol) nach E 2.11 hergestellter L-Alaninbenzylester wurden mit 30, 2 g (0,15 Mol) Polystyrolsulfochlorid analog zu E 2.9 umgesetzt und gereinigt.

Ber. (für 100 % Umsatz)	C 63,78	H 5,63	N 3,89	S 8,91
Gef.	C 63,12	H 5,66	N 3,94	S 9,05

E 2.13 Verseifung des Poly(styrol-sulfonyl-L-alaninbenzylester)-Harzes (VII) (Herstellung von IX)

Das nach E 2.12 hergestellte Polymere VII wurde 10 Stunden mit 1 n alkoholischer KOH gerührt. Das es nach dieser Zeit noch nicht verseift war, wurde es in eine temperierbare Säule gebracht und solange bei 50°C 1 n KOH durch die Säule geschickt,

bis im Eluat kein Benzylalkohol mehr nachweisbar war. Die Reinigung erfolgte analog zu E 2.5.

Ber.	C 53,94	H 5,27	N 5,10	S 11,89
Gef.	C 51,58	H 5,15	N 4,69	S 12,35

E 2.14 Herstellung des Poly(styrol-sulfonyl-D-alanin)-Harzes (X)

DL-Alanin wurde mit Benzylalkohol verestert, dieser nach W.LANGENBECK und O.HERBST[62] mit L(+)-Weinsäure in absolutem Äthanol in die Antipoden gespalten und verseift. Das so gewonnene D-Alanin besaß eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{25} = -12{,}4^\circ$ in 5 n HCl (entspricht 87 %iger optischer Reinheit)

Das D-Alanin wurde analog zu E 2.8 mit Methanol verestert und 40 g (0,39 Mol) freier Ester wie in E 2.9 mit 26 g (0,13 Mol) Polystyrolsulfochlorid umgesetzt und das Reaktionsprodukt mit 1 n alkoholischer KOH verseift.

Ber.	C 53,94	H 5,27	N 5,10	S 11,89
Gef.	C 52,10	H 5,10	N 4,65	S 12,55

E 2.15 Umsetzung von L-Alaninmethylester mit partiell chlorsulfoniertem Polystyrol (Herstellung von XI und XII)

Das partiell chlorsulfonierte Polystyrol wurde nach einer Vorschrift von U.BORGWARD[54] hergestellt.

Es wurden die für eine

a) 25 %ige Monosulfonierung (% der Styrolkerne)

b) 50 %ige Monosulfonierung (% der Styrolkerne)

berechnete Menge Chlorsulfonsäure langsam jeweils zu 21 g (0,2 Mol) Polystyrol (s. E 2.1), vorgequollen in je 200 ml CCl_4, hinzugetropft und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Die mit CCl_4, Aceton und Äther gewaschenen Reaktionsprodukte wurden je mit 100 ml frisch destilliertem Thionylchlorid und 10 ml reinem Dimethylformamid 1 Stunde auf 60°C erwärmt.

Dann wurden die partiell chlorsulfonierten Polystyrole mit CCl_4 und trockenem Dioxan gewaschen, sofort mit L-Alaninmethylester analog zu E 2.9 umgesetzt und mit 1 n alkoholischer KOH verseift (XI und XII).

Gef. XI N 2,07 S 4,55 (entspricht einem Gehalt von 19 Mol % L-Alanin)

XII N 3,51 S 7,94 (entspricht einem Gehalt von 43 Mol % L-Alanin)

E 2.16 Chlormethylierung von Polystyrol

Die Vorbehandlung und Reinigung des Polystyrols (2 % DVB) erfolgte wie in E 2.1.
Die Chlormethylierung des gereinigten Polystyrols wurde nach der Methode von K.W.PEPPER[56] mit Methylchlormethyläther und $SnCl_4$ durchgeführt. Das erhaltene Produkt besaß einen Cl-Gehalt von 21,9 % (entspricht 0,92 CH_2Cl-Gruppen pro Styrolkern).

E 2.17 Herstellung des Poly(vinylbenzyl-L-alanin)-Harzes (XIV)

23 g (0,15 Mol) chlormethyliertes Polystyrol wurden in 100 ml gereinigtem Dioxan 2 Stunden bei 5°C vorgequollen und eine Lösung von 46,5 g (0,45 Mol) L-Alaninmethylester (hergestellt nach E 2.8) in 150 ml Dioxan hinzugefügt. Zuerst wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur, dann 16 Stunden bei 60°C gerührt. Zur Reinigung wurde das Reaktionsprodukt (XIII) je 12 Stunden mit Dioxan, Benzol, Aceton und Methanol extrahiert und anschließend gegen destilliertes Wasser elektrodialysiert.
Die Verseifung von XIII (zu XIV) mit 1 n alkoholischer KOH wie die Reinigung erfolgte analog E 2.10.

Gef. C 71,68 H 7,28 N 4,80 Cl 3,45
(entspricht einem Umsatz von 70 Mol %)

Zusammenfassung

Systematische Versuche zur chromatographischen Racemattrennung an synthetischen, optisch aktiven Polymeren sind bisher noch nicht beschrieben worden.
In der vorliegenden Arbeit wurden optisch aktive Polymere synthetisiert, als Adsorbentien für die chromatographische Auftrennung von Racematen eingesetzt und sowohl in Polymeren als auch in Racematen der Einfluß verschiedener Substituenten am asymmetrischen Zentrum auf die Trennwirkung untersucht.

Die Herstellung der Polymeren erfolgte durch Umsetzen von chlorsulfoniertem oder chlormethyliertem Polystyrol mit niedermolekularen, Aminogruppen enthaltenden, optisch aktiven Verbindungen. Diese wurden so ausgewählt, daß sie sich durch bestimmte am asymmetrischen C-Atom haftende Liganden unterschieden.
Zum Vergleich der Trennwirkung wurde zunächst an allen eingesetzten Polymeren ein saures, ein basisches und ein amphoteres Racemat (DL-Mandelsäure, DL-Phenyl-äthylamin, DL-α-Amino-phenylessigsäure) jeweils mit Wasser, 1 n HCl, 1 n KCl und 0,1 n KOH/1 n KCl chromatographiert. Die Gesamtkonzentration (L- und D-Form) der chromatographierten Testracemate im Eluat konnte durch UV-Absorptionsmessung bis auf 0,01 mg/ml bestimmt werden, der Überschuß eines Antipoden (optische Reinheit) durch Drehwertmessung im UV (bei 313 nm) bis auf 0,002-0,010 mg/ml.

Über eine ($-SO_2-NH-$)- oder ($-CH_2-NH-$)-Brücke an Polystyrol gebundene Amine (D-α-Phenyl-äthylamin und D-Ephedrin) zeigten für die Testracemate keine oder nur eine äußerst geringe Trennwirkung. Da dies möglicherweise daran liegen konnte, daß sich am Asymmetriezentrum keine chromatographisch wirksamen oder zum Ionenaustausch befähigten Gruppen befanden, wurde im D-α-Phenyl-äthylamin die Methylgruppe durch eine Carboxylgruppe ersetzt und D-α-Amino-phenylessigsäure mit Polystyrolsulfochlorid umgesetzt.

Am Poly(styrol-sulfonyl-D-α-amino-phenylessigsäure)-Harz gelang eine partielle Auftrennung von DL-Mandelsäure und DL-α-Amino-phenylessigsäure.
Um festzustellen, welchen Einfluß ein Austausch der Phenylgruppe der optisch aktiven Komponenten gegen eine Methyl- bzw. Benzylgruppe hat, wurde L-Alanin bzw. L-Phenylalanin mit Polystyrolsulfochlorid umgesetzt. Die Chromatographie von DL-Mandelsäure mit Wasser und DL-α-Amino-phenylessigsäure mit 1 n HCl an den in der (-COOH)-Form eingesetzten Polymeren führte zu folgenden Ergebnissen:

Polymeres	Racemat	opt. Reinheit nach Durchbruch Fraktion Nr. 1 %	2 %	3 %	mittlere optische Reinheit L %	D %
Poly(styrol-sulfonyl-D-α-amino-phenylessigsäure)-Harz	Mandelsäure	8,2	5,9	3,9	1,77	1,92
	α-Amino-phenylessigsäure	57,0	12,9	10,4	2,65	3,32
Poly(styrol-sulfonyl-L-phenylalanin)-Harz	Mandelsäure	21,0	10,0	5,9	2,39	2,35
	α-Amino-phenylessigsäure	27,1	20,2	15,9	3,92	3,91
Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz	Mandelsäure	26,0	18,6	11,0	3,09	3,19
	α-Amino-phenylessigsäure	72,0	25,2	19,5	4,73	4,84

Die höchste optische Reinheit wurde am Anfang und am Ende der Elutionskurven gefunden. Mit steigender Konzentration der chromatographierten Verbindungen im Eluat nahm die spezifische Drehung und damit die Aktivierung ab. Die gemessene Drehung dagegen stieg bis zu einem Maximum an, ging danach bis auf Null zurück und wechselte dann das Vorzeichen.

Die quantitative Auswertung der Versuche ergab, daß die Trennwirkung der Polymeren in der Reihenfolge D-α-Amino-phenylessigsäure-Harz < L-Phenylalanin-Harz < L-Alanin-Harz etwas anstieg, d.h. der positive Einfluß der Liganden auf die Racemattrennung, durch die sich die optisch aktiven Komponenten

der Polymeren unterschieden, nahm in der Reihenfolge

zu.

Durch wiederholte Chromatographie von DL-α-Amino-phenylessigsäure am Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz wurde die partielle Auftrennung in die Antipoden zwar verbessert, eine vollständige Trennung aber nicht erreicht.

Um die Abhängigkeit der Selektivität der Polymeren von der Konfiguration ihrer optisch aktiven Komponenten zu beweisen, wurde ein dem L-Alanin-Harz entsprechendes D-Alaninharz hergestellt. Erwartungsgemäß war bei beiden Polymeren die Antipodenfolge trennbarer Racemate im Eluat entgegengesetzt.

Bemerkenswert war die Abhängigkeit der Selektivität der Polymeren vom Elutionsmittel bzw. vom Beladungszustand (-COOH- oder $-COO^{-}K^{+}$-Form). Die L-Aminosäure-Harze adsorbierten beim Chromatographieren von DL-α-Amino-phenylessigsäure mit 1 n HCl den L(+)-Antipoden stärker, die D-Aminosäure-Harze dagegen den D(-)-Antipoden. Bei der Elution mit 0,1 n KOH/1 n KCl dagegen (Polymeres und Racemat $COO^{-}K^{+}$-Form) adsorbierten alle Polymeren unter wesentlich geringerer Trennwirkung den Antipoden stärker, der bei der Elution mit HCl schwächer adsorbiert wurde.

Polymere, die aus Polystyrolsulfochlorid und L-Alaninmethylester bzw. L-Alaninbenzylester hergestellt wurden, besaßen für die Testracemate keine Trennwirksamkeit. Erst nach der Verseifung zum Poly(styrol-sulfonyl-L-alanin)-Harz konnten daran bestimmte Racemate partiell aufgetrennt werden.

Aufgrund des hohen Gehaltes an optisch aktiven Gruppen im Polymeren war eine gegenseitige Beeinflussung nicht auszuschließen. Um zu prüfen, welcher Zusammenhang zwischen dem Gehalt an optisch aktiver Komponente im Polymeren und dessen Trennfähigkeit besteht, wurden Polymere mit unterschiedlichem Gehalt an L-Alanin hergestellt. Die Versuche ergaben, daß mit steigendem Gehalt an L-Alanin die Trennwirkung der Polymeren anstieg.

Ein sehr deutlicher Unterschied in der Trennwirkung von Polymeren wurde gefunden, wenn L-Alanin einmal über eine ($-SO_2-NH-$)-Brücke, das andere Mal über eine ($-CH_2-NH-$)-Brücke mit der Matrix (Polystyrol) verbunden war. Das die Sulfonamidbrücke enthaltende Polymere besaß für DL-Mandelsäure und DL-α-Amino-phenylessigsäure die wesentlich bessere Trennwirkung.

Wie in den Polymeren war auch in den Racematen eine Carboxylgruppe am Asymmetriezentrum sehr wichtig. Ersatz der Methylgruppe des nicht trennbaren DL-α-Phenyl-äthylamins durch eine Carboxylgruppe führte zu einer partiellen Trennbarkeit. DL-Mandelsäuremethylester ließ sich durch Chromatographie mit Methanol zwar auftrennen, aber die Reihenfolge der Antipodenanreicherung im Eluat war im Vergleich zur Elution der freien Säure mit Wasser entgegengesetzt. Wie bei der DL-α-Amino-phenylessigsäure hatte auch bei der Mandelsäure ein Austausch der Carboxyl- gegen eine Methylgruppe den völligen Verlust der Trennbarkeit zur Folge.

Für die chromatographische Trennbarkeit von Racematen scheint es wichtig zu sein, daß das asymmetrische C-Atom sowohl mit einem sehr kleinen Liganden (H-Atom) als auch mit einem großen starren Liganden (Phenylkern) verbunden ist. Bei der Mandelsäure führte der Ersatz des H-Atoms oder des Phenylkerns durch eine Methylgruppe (Atrolactin- bzw. Milchsäure) zum völligen Verlust oder zu einem sehr starken Absinken der Trennbarkeit. DL-α-Amino-phenylessigsäure war trennbar, nicht dagegen DL-Alanin und DL-Phenylalanin.

Die chromatographierten Verbindungen wurden in allen Fällen quantitativ zurückgewonnen. Die Trennwirkung der Polymeren nahm auch nach mehreren Durchläufen nicht ab.
Bei fast allen trennwirksamen Polymeren konnte die Bildung diastereomerer Salze mit den Antipoden der trennbaren Racemate als Ursache der Auftrennung ausgeschlossen werden.
Die Tatsache, daß sowohl in den Polymeren als auch in den Racematen eine Carboxylgruppe am asymmetrischen C-Atom von großer

Wichtigkeit war und eine (-SO_2-NH-)-Brücke im Unterschied zu einer (-CH_2-NH-)-Brücke die Trennwirkung sehr positiv beeinflußt hatte, deutet darauf hin, daß zwischen den trennwirksamen Polymeren und den trennbaren Racematen eine Assoziation über Wasserstoffbrücken stattfindet.

Literaturverzeichnis

1) R.WILLSTÄTTER, Chem. Ber. 37, 3758 (1904)

2) C.W.PORTER u. C.T.HIRST, J.Amer.chem.Soc. 41, 1204 (1919)

3) A.W.INGERSOLL u. R.ADAMS, J.Amer.chem.Soc. 44, 1930(1922)

4) C.W.PORTER u. K.M.IHRING, J.Amer.chem.Soc. 45, 1990(1923)

5) T.G.MORGAN u. D.G.SKINNER, J.chem.Soc. (London) 127 1731 (1925)

6) W.R.BRODE u. R.ADAMS, J.Amer.chem.Soc. 48, 2193 (1926)

7) W.R.BRODE u. R.E.BROCKS, J.Amer.chem.Soc. 63, 923 (1941)

8) F.KÖGL, G.FABER u. Z.de BOER, Rec.Trav.Chim. 69, 482 (1950)

9) H.MARTIN u. W.KUHN, Z.Elektroch. 47, 216 (1941)

10) H.MARTIN, Angew.Chem. 62, 386 (1950)

11) W.BRADLEY u. G.C.EASTY, J.chem.Soc. (London) 1519 (1953)

12) W.BRADLEY u. R.A.BRINDLEY, Discuss.Faraday Soc. 16, 152 (1954)

13) G.M.HENDERSON u. G.RULE, Nature 141, 717 (1938)

14) G.M.HENDERSON u. G.RULE, J.chem.Soc. (London) 1568 (1939)

15) W.PRELOG u. P.WIELAND, Helv.Chim.Acta 27, 1127 (1944)

16) G.B.BONINO u. V.CARASSITI, Nature 167, 569 (1951)

17) M.KOTAKE, J.Amer.chem.Soc. 73, 2973 (1951)

18) C.E.DALGLIESH, J.chem.Soc. (London) 3940 (1952)

19) D.BRAUN, in "Anomalien bei Ionenaustauschvorgängen" Akademie-Verlag, Berlin, 393 (1961)

20) H.MUSSO, Chem.Ber. 91, 349 (1958)

21) W.STECKELBERG, M.BLOCH u. H.MUSSO, Chem.Ber. 101, 1519 (1968)

22) H.KREBS, J.A.WAGNER u. J.DIEWALD, Chem.Ber. 89, 1875 (1956)

23) H.KREBS u. W.SCHUMACHER, Chem.Ber. 99, 1341 (1966)

24) H.KREBS u. R.RASCHE, Z.anorg.allg.Chem. 276, 236 (1954)

25) H.KREBS u. J.DIEWALD,Z.anorg.allg.Chem. 287, 98 (1956)

26) W.LAUTSCH u. D.HEINICKE, Kolloid.Z., 154, 1, (1957)

27) M.OHARA, J.FUGITA u. T.KWAN, Bull.Chem.Soc.Japan 35, 2049 (1962)

28) M.OHARA, K.OHTA u. T.KWAN, Bull.Chem.Soc.Japan 37, 1, (1964)

29) M.OHARA, C.J.CHEN u. T.KWAN, Bull.Chem.Soc.Japan 39, 137 (1966)

30) J.F.BUNNET u. J.L.MARKS, J.Amer.chem.Soc. 74, 5893 (1952)

31) N.GRUBHOFER u. L.SCHLEITH, Naturwiss. 40, 508 (1953)

32) N.GRUBHOFER u. L.SCHLEITH, Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 296, 262 (1954)

33) K.H.KÖNIG, Dissertation, Frankfurt/M. (1956)

34) S.TSUBOYAMA u. M.YANAGITA, Sci.Papers Inst.Phys.Chem.Res. 53, 245 (1959)

35) H.SUMITA u. R.ODA, The Annual Meeting of the Japanese Chemical Society, (1958), Abstracts, 49

36) G.LOSSE, H.JESCHKEIT, G.FICKERT u. H.RABE, Z.Naturforschg. 17 b, 419 (1962)

37) C.W.ROBERTS u. D.H.HAIGH, J.Org.Chem. 27, 3375 (1962)

38) J.A.LOTT u. W.RIEMANN, J.Org.Chem. 31, 561 (1966)

39) V.V.KORSHAK, S.V.ROGOZHIN, V.A.DAVANKOV u. S.G.VYRBANOV, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser.Khim., 544 (1966)

40) T.S.STEVENS u. J.A.LOTT, J.Chromatog. 34, 480 (1968

41) L.HORNER u. W.D.BALZER, Makromol.Chem. 115, 245 (1968)

42) E.GIL-AV, B.FREIBUSH u. R.CHARLES-SIGLER, "Gas Chromatography 1966" (London 1967) S. 227

43) R.C.SCHULZ, Kolloid-Zeitschrift 197, 55 (1964)

44) R.C.SCHULZ u. E.KAISER, Fortschr. Hochpolymeren-Forsch. 4, 236 (1965)

45) DAS, 1 041 690 (1954), Farbf. Bayer

46) W.KERN u. R.C.SCHULZ, Angew.Chemie 69, 153 (1957)

47) E.L.ELIEL, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen Verlag Chemie, Weinheim, 1966, S. 99

48) K.FREUDENBERG, W.KUHN u. I.BUMANN, Chem.Ber. 63, 2380 (1930)

49) J.D.CIPERA u. R.V.HICHOLS, Chem. and Indust. 15, (1955)

50) K.K.CARROL, Nature (London) 176, 398 (1955)

51) C.W.DAVIES u. B.D.R.OWEN, J.chem.Soc. (London) 1676 (1956)

52) N.F.KEMBER, P.J.MACDONALD u. R.A.WELLS, J.chem.Soc.(London) 2273 (1955)

53) W.THEILACKER u. HG.WINKLER, Chem.Ber. 87, 690 (1954)

54) U.BORGWARD, Diplomarbeit, Freie Universität Berlin, 1966

55) W.LAMER, Diplomarbeit, Freie Universität Berlin, 1965

56) K.W.PEPPER, J.chem.Soc. (London) 4093 (1953)

57) E.L.ELIEL, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen Verlag Chemie, Weinheim, 1966,

58) H.A.STAAB, Einführung in die theoretische organische Chemie, Verlag Chemie, Weinheim, 1960, S.675

59) H.A.STAAB, Einführung in die theoretische organische Chemie, Verlag Chemie, Weinheim, 1960, S.185

60) HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, I/2, S.816

61) R.P.PATEL u. S.PRICE, J.Org.Chem. 30, 3575 (1965)

62) W.LANGENBECK u. O.HERBST, Chem.Ber. 86, 1524 (1953)

Lebenslauf

Am 13. Juli 1937 wurde ich, Wolfgang Lamer, als Sohn des Gewerbelehrers Alfred Lamer und seiner Ehefrau Gertrud, geborene Knak, in Oberschreiberhau/Schlesien geboren.

1943 wurde ich in Guben eingeschult, besuchte ab 1948 die Oberschule in Berlin und legte 1957 die Reifeprüfung ab. Anschließend begann ich das Chemiestudium an der Freien Universität Berlin, bestand im Sommersemester 1964 die mündliche Diplomprüfung und führte dann unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. G.Manecke meine Diplomarbeit "Über chromatographische Racemattrennungen an synthetischen Polymeren" durch und beendete sie im Dezember 1965.
In Weiterführung der Diplomarbeit nahm ich im Januar 1966 die Arbeit an der vorliegenden Dissertation auf.

Seit dem 1. September 1968 bin ich als wissenschaftlicher Assistent am Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin tätig.

Druck:

DISSERTATIONSDRUCKSTELLE
der Ernst-Reuter-Gesellschaft
der Förderer und Freunde
der Freien Universität Berlin e. V.
Pächter: Franz Augustin
1 Berlin 33, Garystr. 45